

FACULTE de MEDECINE de PARIS

Année 1968

Numéro

THESE

pour le
DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Anne - Marie BURÉ, née ROSSIER
le 27 Février 1942 à MEDEA (Algérie)

Externe des Hôpitaux de PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

1968

LA GENTAMYCINE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE SON
POUVOIR ANTIBACTERIEN

à propos de 1132 souches testées au Laboratoire Central
de l'Hôpital CLAUDE BERNARD

Président : M. D. CHRISTOL - Professeur.



1^{er}/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.),
 Builliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Challley-Bert (P.), Cheymol (J.),
 Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines
 (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme
 (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal
 (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.),
 Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.),
 Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon
 (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET
 1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON
 2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	GOUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)



	MM.
Parasitologie.	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive.	BOYER (J.)
Médecine du Travail.	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale.	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FAQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapieutiques générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).	DUPERRAT (F.)

	MM.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)	
à titre personnel	BASTIN (R.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)	
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
à titre personnel	LHERMITTE (F.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)	
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)	
— — —	BOUSSER (J.)	
— — —	DREYFUS (B.)	
Cliniques médicales	Bicêtre.	DEPARIS (M.)
	Broussais.	MILLIEZ (P.)
	Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié.	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine.	BOUDIN (G.)
	—	CONTE (M.)
—	KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)	
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)	
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)	
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)	
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)	
à titre personnel	GIBERTON (A.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)	
à titre personnel	RICHET (G.)	
— —	CROSNIER (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)	
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISAUD (H.)	
à titre personnel	LESOBRE (R.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)	

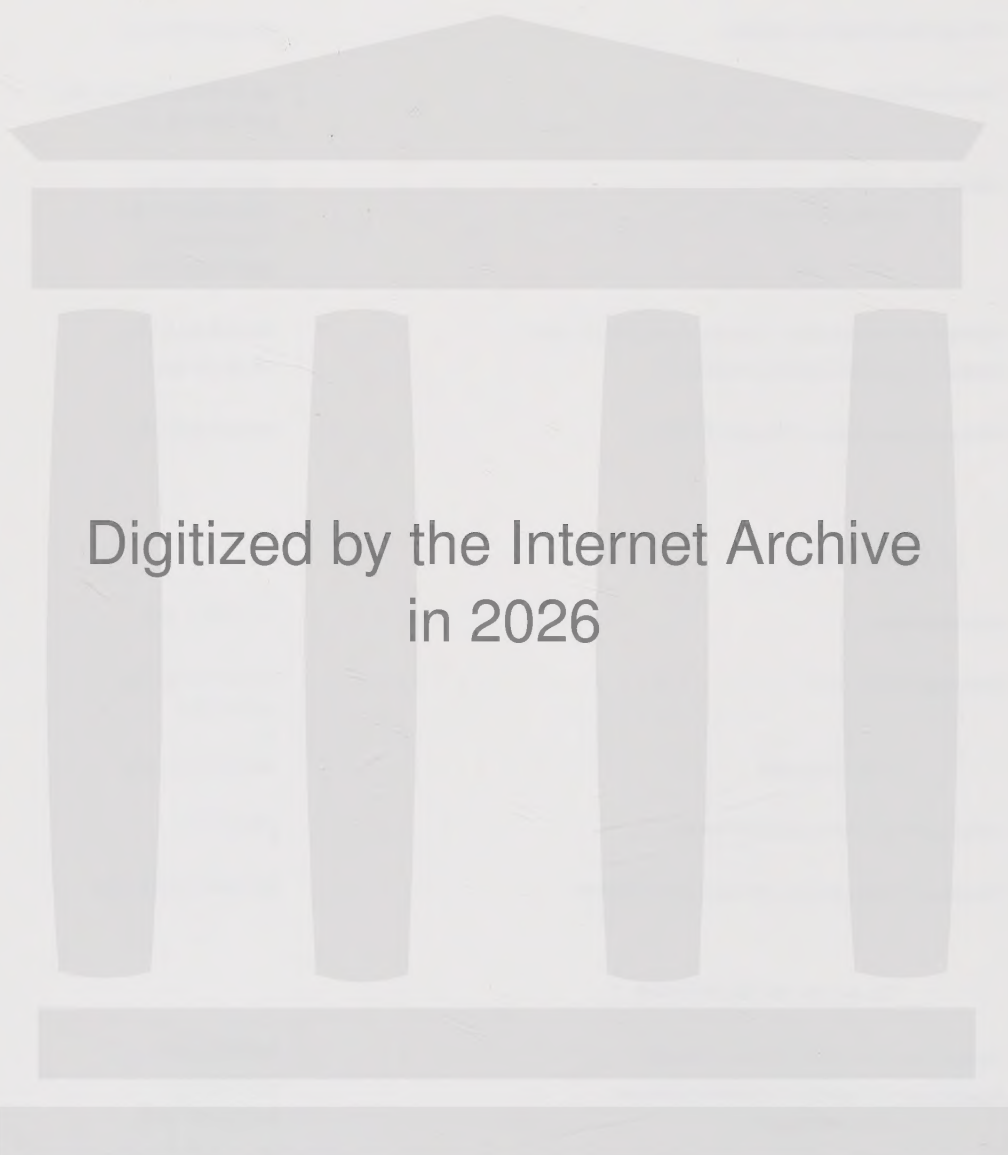
	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec).	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice.	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2^o CHIRURGIE

Anesthésiologie.	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)	
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).	REDON (H.)	
à titre personnel	BRÉHANT (J.)	
Cliniques chirurgicales	Beaujon.	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu.	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière.	SICARD (A.)
	Tenon.	OLIVIER (Cl.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549931_0055

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	GERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECCAL P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)		

MM.

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Bibliothécaires { Mmes CONJET (J.),
Miles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.),
LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

T H E S E

pour le

D O C T O R A T en M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

Anne - Marie B U R É, née R O S S I E R
le 27 Février 1942 à MEDEA (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

1968

LA GENTAMYCINE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE SON

POUVOIR ANTIBACTERIEN

à propos de 1132 souches testées au Laboratoire Central
de l'Hôpital CLAUDE BERNARD

Président : M. D. CHRISTOL - Professeur.

A m a f a m i l l e ,

A m e s a m i s .

A Monsieur le Professeur D. C H R I S T O L

Biologiste de l'Hôpital

CLAUDE BERNARD

qui a bien voulu me donner le sujet de cette thèse,
m'a guidée tout au long de sa rédaction
et en a accepté la présidence.

En témoignage de ma profonde reconnaissance et
de mon fidèle attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. D U V A L

Biologiste de l'Hôpital

BEAUJON

Qui m'a enseigné et fait aimer

la Bactériologie Médicale

Je lui en garde une très grande reconnaissance

Qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

A mes Maîtres :

Messieurs les Professeurs

M. FEVRE

R. KOURILSKY

R. ANDRE

E. HOUSSET

R. BASTIN

Monsieur le Docteur

M. BOLGERT

En remerciement de ce qu'ils m'ont appris.

A Mesdames les Docteurs

S. KOURILSKY

A. COMBRISON

Y. PEROL

En témoignage de ma sincère reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un phénomène bien connu. Déjà, en 1948, 40 % de staphylocoques étaient résistants à la pénicilline G; 94 % y sont actuellement insensibles. Cet extraordinaire pouvoir d'adaptation aux nouveaux antibiotiques découverts successivement depuis vingt ans est maintenant aussi le fait de la majorité des bacilles gram-négatifs. Nous connaissons encore mal les phénomènes moléculaires dont dépend cette résistance. Cependant, vingt années d'expérience ont mis en évidence certains facteurs qui favorisent indiscutablement son expression à une grande échelle. L'emploi abusif des antibiotiques est le plus important de ces facteurs. Les excès dans ce domaine sont de plusieurs ordres; en particulier l'antibiothérapie elle-même peut :

- ne pas être justifiée. Ceci se produit assez souvent en médecine de ville.
- être mal adaptée : instituée sans argument bactériologique valable, elle risque d'être inefficace et de plus, dangereuse, puisqu'elle sélectionne alors les bactéries résistantes.
- être excessive : c'est le cas, surtout en milieu hospitalier, des associations triples ou même quadruples; les associations d'antibiotiques ne se justifiant en fait que dans le cadre d'une synergie connue, entre deux antibiotiques au maximum.

L'emploi actuellement fait des antibiotiques mérite donc, à tous les niveaux, d'être rendu plus strict, ne serait-ce que pour éviter le plus possible le développement des résistances bactériennes.

Ces résistances aboutissent parfois à des situations dramatiques en milieu hospitalier. Devant certains germes, le clinicien est pratiquement désarmé. Il ne dispose que d'un, parfois deux, antibiotiques efficaces pour lutter contre des états infectieux sévères, parfois plurimicrobiens. Les plus graves sont souvent d'ailleurs d'origine iatrogène, favorisés par la multiplication des techniques d'investigation et de traitement.

Chaque année, pour satisfaire à ces besoins nouveaux, de nombreux antibiotiques sont isolés. Peu d'entre eux sont suffisamment atoxiques pour être finalement proposés au clinicien. Ils sont accueillis avec autant de scepticisme que de satisfaction, car leur activité est souvent bien éphémère.

Cependant, dès sa découverte en 1963, la Gentamycine s'est imposée comme un antibiotique de premier plan : son spectre s'étend en effet à toutes les "bactéries problème" : staphylocoques, entérobactéries, *pseudomonas aeruginosa*.

Notre étude aura donc un double but :

- Déterminer son activité antibactérienne actuelle, en milieu hospitalier, à partir de 1132 souches isolées en 1967,
- Essayer de dégager les indications qui pourraient, dans une certaine mesure, empêcher qu'un antibiotique précieux soit à nouveau mis dans l'ombre par l'apparition trop rapide de la résistance bactérienne.

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES SUR LA GENTAMYCINE

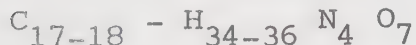
1 - ORIGINE

La Gentamycine est un nouvel antibiotique d'origine fongique découvert par Weinstein dans les laboratoires de recherches de la SCHERING CORPORATION aux U.S.A. en 1963. Elle est obtenue par la fermentation de deux nouvelles espèces de microorganismes, des actinomycètes monospores appartenant au genre *Micromonospora*. Celui-ci poussant très lentement a été beaucoup moins étudié que le genre *Streptomyces*.

Il s'agit de *Micromonospora purpurea* et *Micromonospora echinospora*.

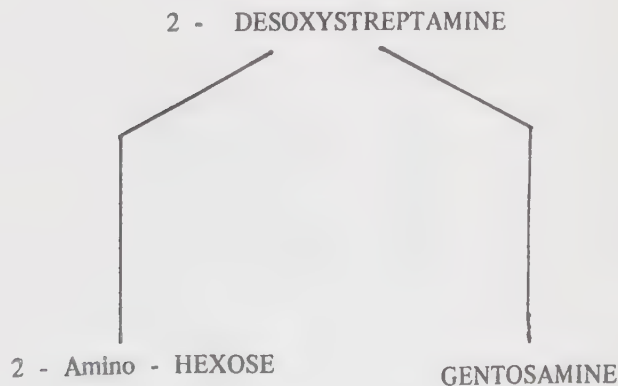
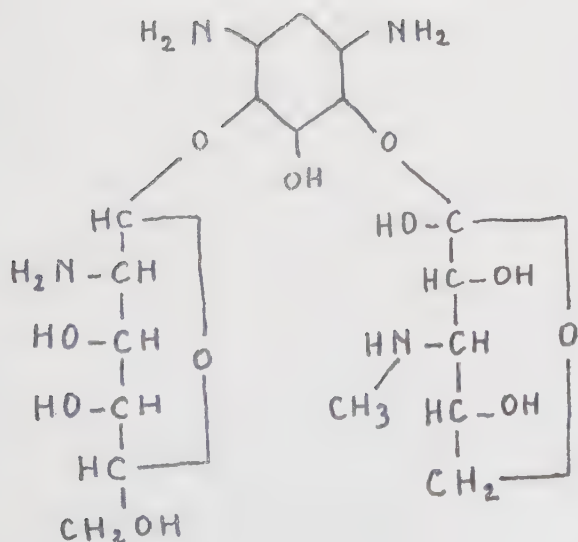
2 - CONSTITUTION CHIMIQUE

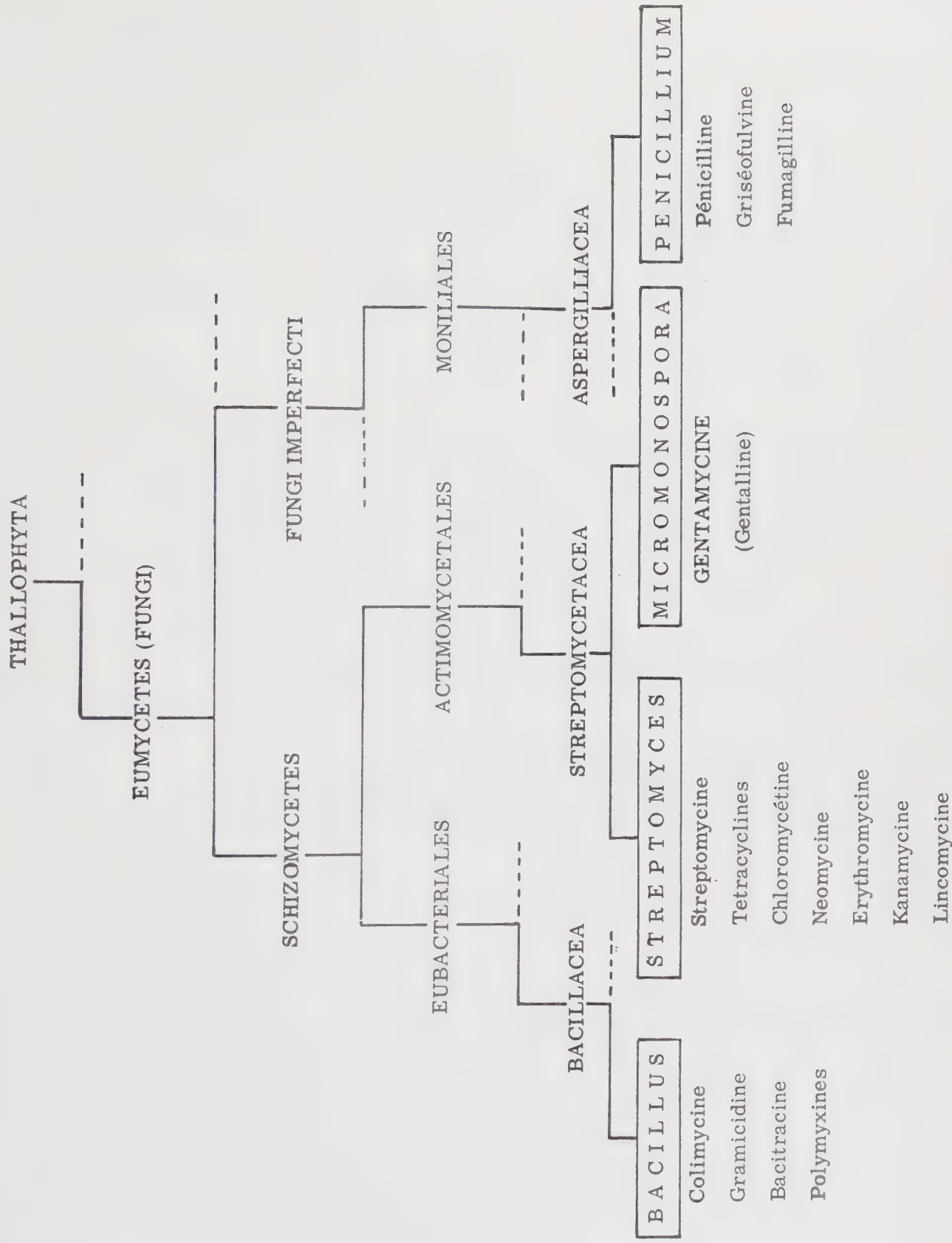
La Gentamycine est formée de deux constituants : les Gentamycine C_1 et C_2 composés isomères. Ce sont deux pseudo-oligosaccharides ou aminoglycosides. (90 - 112 - 113). Leur formule brute est :



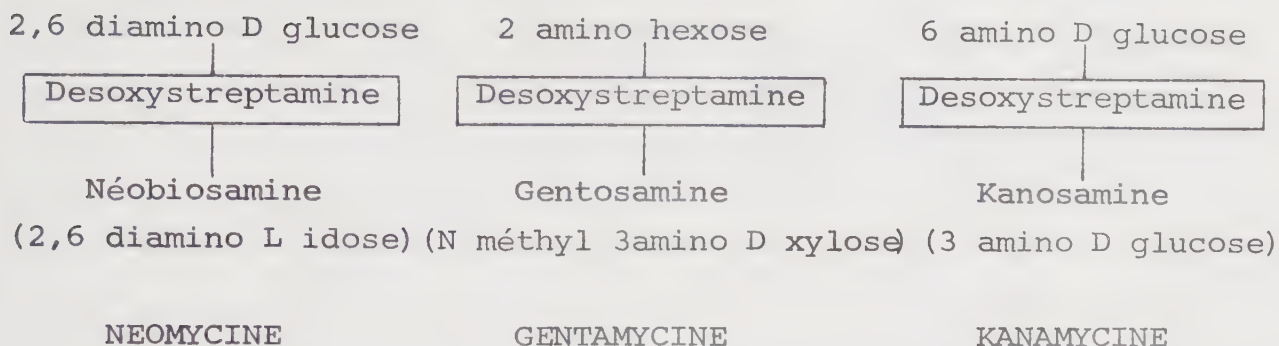
Leur poids moléculaire osmométrique : 425 ± 21

La formule proposée serait actuellement :





Cette formule la rapproche donc beaucoup de la Néomycine et de la Kanamycine qui contiennent elles aussi de la desoxystreptamine :



Par sa formule chimique, la Gentamycine est très proche de certains aminoglycosides : nous verrons que son métabolisme, son spectre antibactérien, sa toxicité, la font entrer sans aucun doute dans ce groupe qui comporte en outre : Streptomycine, Néomycine, Framycétine, Paromomycine, Kanamycine, et Viomycine.

3 - CARACTERES PHYSICOCHEMISTIQUES - PRESENTATION

Il s'agit d'une poudre blanche, amorphe, inodore, de saveur amère, hydrosoluble, thermostable (plus d'une demi-heure à l'autoclave).

Utilisable sous forme de sulfate, elle est commercialisée en France depuis quelques mois sous le nom de Gentalline injectable, présentée en ampoules de 2 ml contenant, soit 20 soit 40 mg de Gentamycine-base par ampoule.

4 - METABOLISME

A) Méthodes d'étude

Les bactéries utilisées par différents auteurs pour doser la Gentamycine dans les divers compartiments de l'organisme sont le plus souvent : *Bacillus subtilis* (48), *Staphylocoque* 209 P (51), *Sarcina lutea*, et plus récemment, *Corynebacterium xerosis* ACTC 9755 (71), qui donne, semble-t-il, des résultats plus sensibles.

Toutes les recherches confirment l'augmentation d'activité de la Gentamycine en milieu alcalin (2-47). En effet, celle-ci est multipliée par 16 quand le pH du milieu passe de 6 à 8,5 : ceci est vrai pour le *Staphylocoque* (54) *Escherichia Coli* et *Aerobacter aerogenes* (91). D'où la nécessité de faire ces dosages à des pH voisins de 8.

L'activité de la Gentamycine varie suivant la concentration en chlorure de sodium du milieu.

De faibles concentrations la favorisent, alors qu'en bouillon salé à 4 %, la concentration minimale inhibitrice des Bacilles Pyocyaniques est multipliée par 32, celle des Staphylocoques par 128, celle des Proteus par 500 (13). Cet effet inhibiteur du chlorure de sodium (commun aux autres aminoglycosides) peut être utilisé lors de dosages d'antibiotique chez des malades recevant une association comportant de la Gentamycine.

Effet du sérum :

Jusqu'à une publication toute récente (71), il semblait établi que le sérum, au delà de 50 %, inhibait de façon importante l'action de la Gentamycine (2-3-9-51-113). Ce phénomène mériterait donc d'être étudié à nouveau. Quant à la fixation de la Gentamycine par les protéines sériques, elle est de 25 à 30 % (51-113).

B) Taux sériques de Gentamycine

- Après administration orale :

L'administration per os de doses aussi élevées que 1500 mg n'a pas entraîné de concentrations sériques décelables (58). Les taux urinaires retrouvés permettent de dire que moins de 0,2 % du produit est résorbé au niveau du tractus digestif (99).

Aussi, certains auteurs ont-ils utilisé la Gentamycine per os dans certaines infections gastro-intestinales, et en chirurgie digestive en préparation pré-opératoire, aux doses de 240 mg/jour en trois prises (86).

- Après injection intramusculaire :

Les taux sériques obtenus chez un sujet dont la fonction rénale est normale :

- sont maximaux 1/2 heure à 1 heure après l'injection,
- en règle générale, leur courbe de variation dessine un pic mesuré en microgrammes par millilitre 4 à 6 fois supérieur à la dose injectée en milligrammes par kilo. Ainsi :
 - des doses relativement faibles de 0,5 mg/Kg donnent-elles un pic sérique de 2-3 mcg/ml (13)
 - des doses moyennes de 1 mg/kg, un pic de 4 à 6 mcg/ml
 - des doses très importantes de 3 mg/kg, un pic de 12 à 16 mcg/ml (7)

- Ces taux restent significatifs 6 à 12 heures après l'injection, ce qui justifie de répartir la dose quotidienne en 3 injections chaque fois que l'on souhaite des taux sériques stables.

C) Elimination de la Gentamycine

- L'élimination biliaire est faible chez l'homme comme chez l'animal : une heure après l'injection au chien, de 40 mg, 1 mcg/ml, seulement, est retrouvé dans la bile (7).
Cependant, l'augmentation d'activité de la Gentamycine en pH alcalin explique probablement les succès thérapeutiques enregistrés dans certains cas d'infection biliaire (2-10-22).
- L'élimination urinaire : chez l'animal comme chez le sujet à rein sain, 80 à 100 % de la Gentamycine injectée sont retrouvés dans les urines de 24 heures sous forme active. Cette élimination se fait en grande partie par filtration glomérulaire (7-13-105).

On peut donc espérer trouver dans les urines des concentrations d'antibiotique 40 à 50 fois supérieures aux concentrations sériques correspondantes. Le pic urinaire se produit lui aussi dès la première heure et les concentrations restent encore appréciables pendant 8 à 12 heures.

Ce mode d'élimination de la Gentamycine entraîne deux remarques :

- sur le plan thérapeutique : il permet d'utiliser avec succès dans les infections du tractus urinaire des doses bien inférieures aux doses nécessitées par les autres infections : 0,5 mg/kg/jour suffit à inhiber la majorité des germes généralement en cause.
Une alcalinisation des urines, lorsqu'elle est possible, ne peut que renforcer cette inhibition.
- sur le plan de la tolérance du produit : comme pour les autres aminoglycosides, une fonction rénale intacte est nécessaire si l'on ne veut pas voir s'accumuler le produit dans le sang, avec tous les risques (vestibulaires, nous le verrons) que cette accumulation peut comporter.

D) Diffusion de l'antibiotique

- Dans le liquide cephalorachidien :
Elle n'a pas fait l'objet d'études expérimentales très poussées. Les seules données que nous possédons relèvent de cas cliniques assez peu nombreux.

Il semble qu'après injection intra-musculaire de Gentamycine chez des sujets dont l'infection méningée est importante, les concentrations d'antibiotique dans le L.C.R. puissent atteindre la moitié des concentrations sériques correspondantes.

La diffusion de l'antibiotique dans le L.C.R. est bien moindre si les méninges sont saines ou en voie de guérison (35).

Bien des L.C.R. ont été stérilisés par un traitement général isolé (35-51), mais il semble que dans les méningites à *Pseudomonas aeruginosa*, les injections locales aient été utiles et sans risque particulier, aux doses maximales de :

- 0,5 mg/jour pendant parfois 7 jours chez les nourrissons (71)
- 80 mg, deux fois par jour, pendant 3 jours chez l'adulte (35-107)

Dans un cas, la Gentamycine a été injectée en intraventriculaire sans inconvénients (35).

- Dans les tissus :
Les études sont encore moins nombreuses. On sait seulement que chez le cobaye, des concentrations :
 - identiques à celles du sérum ont été retrouvées dans le poumon, le coeur, le rein,
 - inférieures, dans le foie, le muscle et la rate (7).
- Chez des malades soumis à une épuration extrarénale, des taux efficaces d'antibiotiques furent observés dans le liquide de dialyse (23).

5 - TOXICITE EXPERIMENTALE

A) Toxicité aigüe

La dose léthale 50 a été déterminée sur plusieurs espèces animales : rat, souris, chien (7-8-13). Elle varie selon les voies d'administration :

Sous-cutanée	: 485 mg/kg
Intrapéritonéale	: 430 mg/kg
Intraveineuse	: 75 mg/kg
Orale	: 9050 mg/kg

La Gentamycine est donc peu toxique : les doses déterminées chez l'animal sont très nettement supérieures aux doses thérapeutiques (1 à 2 mg/kg/jour).

B) Toxicité subaiguë et chronique

En FRANCE, les études ont été faites par voie sous-cutanée sur le rat Wistar (8).

Les animaux traités par des doses de Gentamycine allant de 50 à 200 mg/kg/jour pendant 8 semaines, n'ont présenté aucune modification de la courbe pondérale, ni de la formule sanguine, ni de la flore intestinale.

Une altération rénale a été notée pour une dose de 200 mg/kg/jour chez le rat adulte, et pour une dose moitié moindre chez le rat nouveau-né.

L'effet tératogène de la Gentamycine a été étudié chez le rat (7). Il semble nul, mais dans ce domaine, une plus longue expérience semble nécessaire. Enfin il n'a pas été noté de phénomène d'ototoxicité chez cet animal.

Aux U.S.A., ces phénomènes ont été étudiés de façon plus approfondie (7).

- Certains cas d'ataxie ont été constatés chez le chat pour des doses du même ordre. Elles ont été comparées aux doses de Streptomycine et de Kanamycine nécessaires pour obtenir des troubles comparables. L'ototoxicité de ces deux antibiotiques, compte tenu des doses nécessaires en thérapeutique, s'est révélée supérieure à celle de la Gentamycine (7).
- Cependant, des études en microscopie électronique faites chez le rat ont montré avec la Gentamycine une toxicité vestibulaire au moins égale à celle de la Streptomycine et de la Kanamycine (58).

Il semble donc difficile de conclure dans ce domaine et l'on conçoit avec quelle prudence les premiers essais cliniques ont été faits.

CHAPITRE DEUXIEME

ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DE LA GENTAMYCINE

A - ACTIVITE BACTERIOSTATIQUE DE LA GENTAMYCINE

C'est durant le dernier trimestre 1966 que nous avons commencé à tester la Gentamycine au Laboratoire central de l'hôpital Claude Bernard; d'abord uniquement sur les germes isolés d'hémocultures posant des problèmes thérapeutiques graves, puis, dès le début de 1967, de façon systématique sur toutes les souches isolées.

Il en résulte 1132 souches isolées approximativement pendant l'année 1967, représentatives de la flore hospitalière de l'année et de sa résistance générale aux antibiotiques.

- 1 - L'ORIGINE ET LA REPARTITION DE CES BACTERIES sont détaillées dans le tableau suivant :

Origine et répartition des 1132 souches étudiées

	Hémo- culture	Urines	Autres prélève- ments	Totaux
Staphylococcus aureus	79	6	178	263
Streptocoques	23	3	58	84
Pneumocoques	2	-	3	5
Meningocoque	-	-	1	1
Listeria monocytogenes	-	-	7	7
Enterobactéries	107	392	137	636
Pseudomonas aeruginosa	23	23	50	96
Alcaligenes denitrificans	13	-	8	21
Moraxelles	5	-	7	12
Hemophiles	-	-	3	3
Autres bacilles gram- négatifs exceptionnels	-	-	4	4
	-	-	-	-
Totaux	252	424	456	1132
%	22 %	37 %	41 %	100 %

Nous avons donc un nombre important de souches provenant :

- d'urocultures : 424 souches soit 37 %
- d'hémocultures (bactériemies et septicémies) : 252 soit 22 %
- les 41 % restants provenant de prélèvements variés d'importance inégale. Nous les détaillerons à propos de chaque germe chaque fois que cela sera utile, mais notons dès maintenant :

28 L.C.R. où nous avons retrouvé : 7 *Listeria*, 7 *Pyocyaniques*, 5 *Staphylocoques*, 4 *Streptocoques*, 4 *Enterobactéries* et 1 *Pneumocoque*.

40 coprocultures : 23 *Staphylocoques*, 8 *Salmonelles*, 9 *Colibacilles enteropathogènes*.

15 prélèvements pleuraux : 5 *Staphylocoques*, 3 *Colibacilles*, 1 *Proteus*, 6 *Pyocyaniques*.

47 prélèvements bronchiques et expectorations : 20 *Staphylocoques*, 16 *Enterobactéries*, 8 *Pyocyaniques*, 3 *Pneumocoques*.

11 souches isolées par biopsie osseuse au niveau d'ostéites, dont : 8 *Staphylocoques* et 3 *Pyocyaniques*.

134 prélèvements purulents d'origine O.R.L., cutanée, abcès : 67 *Staphylocoques*, 51 *Enterobactéries*, 16 *Pyocyaniques*.

Nous insisterons en terminant sur 60 souches bactériennes, soit 5 % de notre étude, provenant de prélèvements au niveau de cathéters veineux. Ils sont, on le sait, responsables de nombreuses bactériemies, mais aussi de septicémies d'autant plus graves qu'elles surviennent souvent chez des malades aux résistances amoindries : ceci n'est qu'un cas particulier de "l'Infection hospitalière" (106) et il est intéressant de souligner que les bactéries en cause sont alors, en dehors des *Staphylocoques* (23 cas), des bactéries longtemps considérées comme peu ou pas pathogènes : les *Klebsielles* (8 cas), *Enterobacter* (1 cas), *Serratia* (6 cas), *Pyocyaniques* (9 cas) et *Alcaligenes denitrificans* (6 cas).

2 - METHODE D'ETUDE

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été faite selon la méthode des disques, chargés à 30 mcg pour la Gentamycine. Ont été considérées comme :

- sensibles, les souches dont la croissance était inhibée sur un diamètre d'au moins 19 mm, correspondant à une concentration minimale inhibitrice (CMI) de 4 mcg/ml.
- intermédiaires, celles donnant une zone d'inhibition comprises entre 19 et 11 mm.

- résistantes enfin, celles dont le diamètre était inférieur à 11 mm, correspondant à une CMI de 32 mcg/ml.

3 - RESULTATS

Sur 1132 souches, 1001 sont sensibles, soit 88 %
67 - intermédiaires - 6 %
64 - résistantes - 6 %

Ces chiffres déjà significatifs, le sont encore plus si l'on étudie chaque genre isolément, bien que pour certains d'entre eux, le nombre de souches soit assez faible.

Signalons qu'en ce qui concerne la Gentamycine, nous n'avons pas retrouvé de différence de sensibilité nette entre les souches isolées d'hémocultures et celles provenant d'autres prélèvements. Aussi donnerons-nous des résultats globaux. Les souches intermédiaires sont considérées comme résistantes.

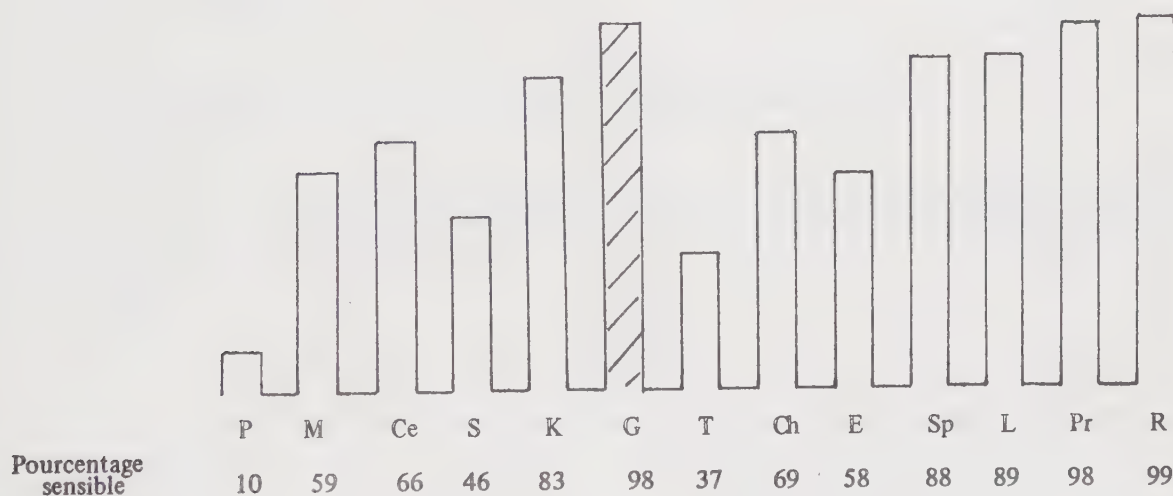
Abréviations

P : Pénicilline	Ch : Chloramphénicol
M : Méthicilline	E : Erythromycine
A : Ampicilline	Sp : Spiramycine
Ce : Céphalosporines	L : Lincomycine
S : Streptomycine	Pr : Pristinamycine
K : Kanamycine	R : Rifamycine S.V.
G : Gentamycine	N : Acide Nalidixique
T : Tetracycline	Fx : Furoxane
Co : Colimycine	Su : Sulfamides

STAPHYLOCOQUES

Nous avons testé 263 souches de *Staphylococcus aureus* coagulase positives. Elles provenaient de :

- 79 hémocultures - 67 pus cutanés (abcès, furoncles) -
- 23 catheters - 23 coprocultures - 8 ostéites - 5 L.C.R. -
- 5 liquides pleuraux.



Sensibilité aux antibiotiques de 263 souches de STAPHYLOCOQUES

Notons :

- l'inefficacité totale actuelle de la Penicilline G sur les Staphylocoques,
- l'efficacité inconstante des Penicillines semi-synthétiques (Methicilline, Oxacilline) et des Cephalosporines (Cephalexine, Cephaloridine), toutes deux insensibles à la β lactamase staphylococcique. Cette résistance est, dans la majorité des cas, hétérogène : elle ne se manifeste qu'en milieu hypertonique par l'apparition dans la zone d'inhibition de colonies petites, faites de bactéries à paroi altérée, mais viables. Ces souches se comportent en clinique comme résistantes,
- le nombre important de souches actuellement insensibles à la Tétracycline, au Chloramphénicol, à l'Erythromycine,
- l'apparition de Staphylocoques résistants à la Kanamycine autrefois aussi active que la Gentamycine,
- l'activité considérable de la Gentamycine : nous n'avons retrouvé que 4 souches intermédiaires et 1 résistante.

STREPTOCOQUES

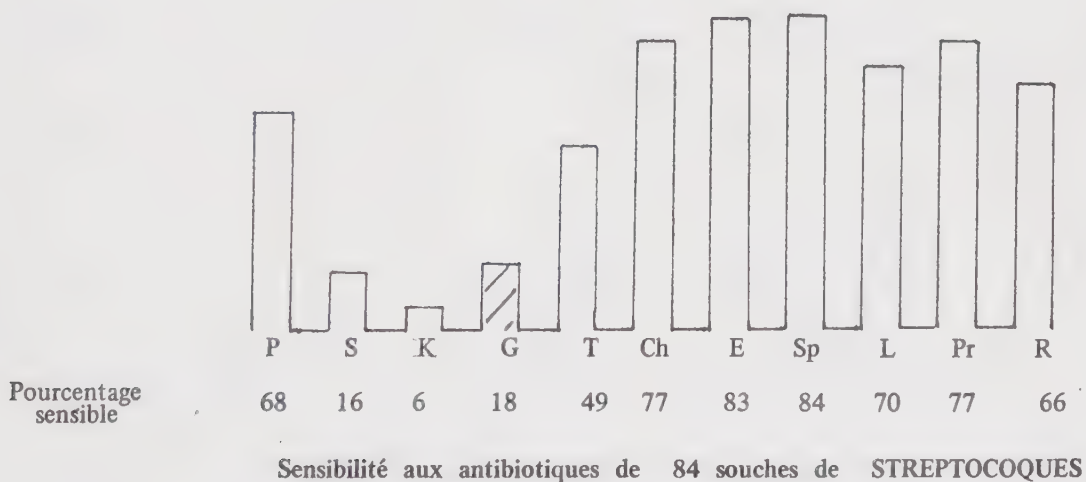
Nous avons étudié :

84 souches : 23 hémocultures, 39 pus (oreille, dent, abcès)
7 prélèvements de gorge, 11 d'origine respira-
toire, 2 prélèvements génitaux.

La moitié d'entre elles ont été groupées; nous
avons retrouvé :

- 12 Streptocoques hémolytiques du groupe A
- 15 Streptocoques D faecalis (enterocoque)
- 3 Streptocoques du groupe H, 2 B, 1 L, 1 K.

Parmi les ingroupables, 4 ont été considérées
comme des Streptocoques mitis, 5 comme des Streptocoques san-
guis.



Ce schéma correspondant à l'ensemble des souches met en évidence l'inefficacité des aminoglycosides, dont la Gentamycine, sur la majorité des Streptocoques. Ceci n'empêche pas ce groupe d'antibiotiques de rester, associé aux Penicillines, la thérapeutique la plus efficace dans la majorité des infections d'origine streptococcique. Parmi les 15 Streptocoques sensibles à la Gentamycine, nous avons :

- 1 D faecalis sur 15 isolés
 - et 4 hémolytiques du groupe A seulement sur 12 isolés,
- ce qui semble s'opposer à ce que d'autres auteurs ont signalé de la sensibilité des Streptocoques de ce groupe.

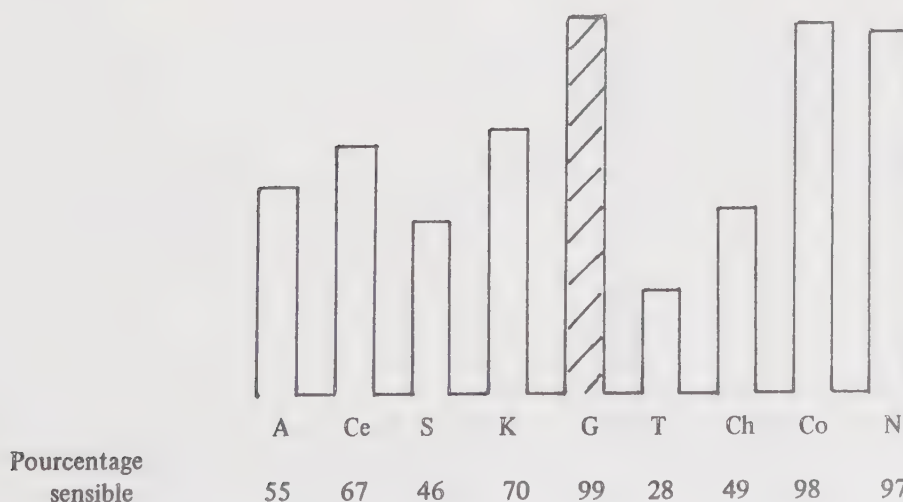
ENTEROBACTERIES

Elles constituent le plus important pourcentage de notre étude et correspondent à des bactéries de plus en plus souvent résistantes en milieu hospitalier.

Origine et répartition des 636 souches

	Hémo cultures	Uro culture	LCR	Copro culture	Catheters	Di- ver	To- staux
Colibacilles	13	65	2	9	1	23	113
Salmonelles	32	1	-	8	-	-	41
Citrobacter	-	8	-	-	-	-	8
Proteus	21	190	2	-	1	35	247
Providencia	2	32	-	-	-	-	34
Klebsielles	15	84	1	-	8	15	123
Enterobacter	13	8	-	-	1	5	27
Serratia	11	14	-	-	6	10	41
Totaux	107	402	5	17	17	88	636

Colibacilles : 113 souches isolées dont : 65 d'urines, 13 d'hémocultures, 2 de L.C.R., 9 de coprocultures.



Sensibilité aux antibiotiques de 113 souches de COLIBACILLES

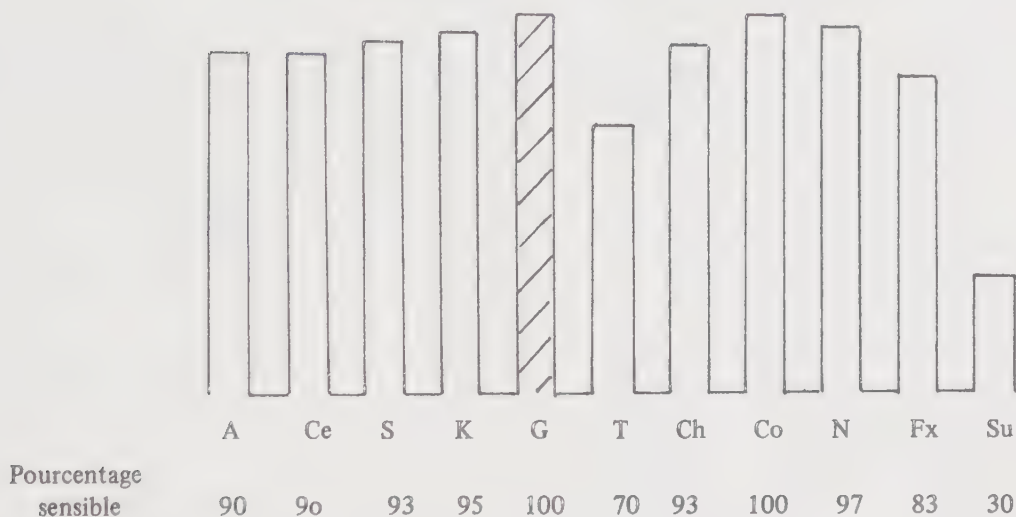
Ces germes sont, avec les Salmonelles, les Enterobactéries restées dans l'ensemble le plus sensible aux antibiotiques.

Salmonelles : 41 souches dont :

32 provenant d'hémocultures : 28 Salmonelle typhi, 3 paratyphi B, 1 oranienburg.

8 de coprocultures : 2 Salmonella typhi, 3 panama, 1 paratyphi B, 1 Typhi murium.

1 d'uroculture : Salmonella panama.

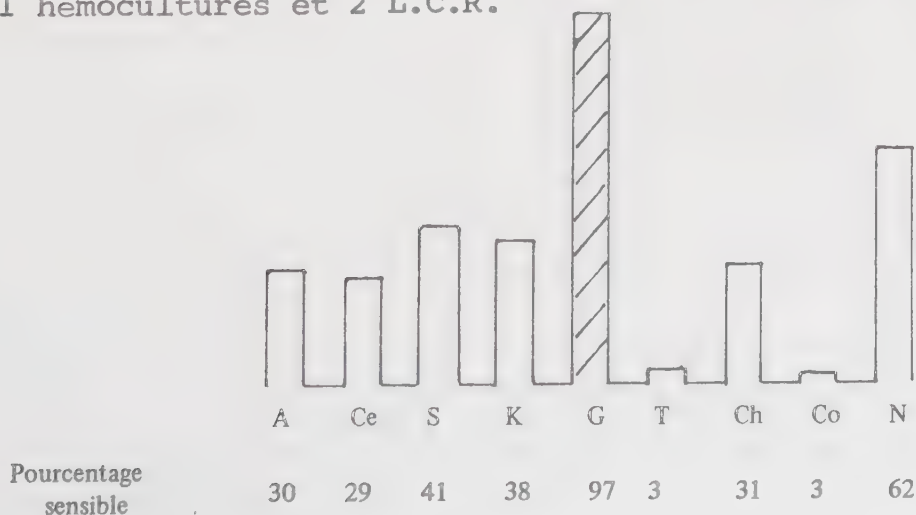


Sensibilité aux antibiotiques de 41 souches de SALMONELLES

Nous avons échappé aux épidémies à Salmonelles multirésistantes signalées récemment dans certains hôpitaux parisiens.

Proteus : 247 Proteus dont : 161 Proteus Mirabilis
23 Proteus Morgani
63 Proteus Rettgeri

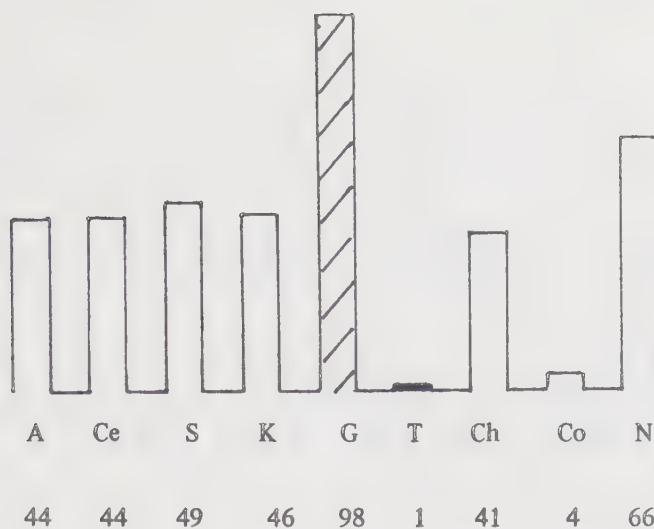
Isolés surtout d'urines, on les retrouve cependant dans 21 hémocultures et 2 L.C.R.



Sensibilité aux antibiotiques de 247 souches de PROTEUS

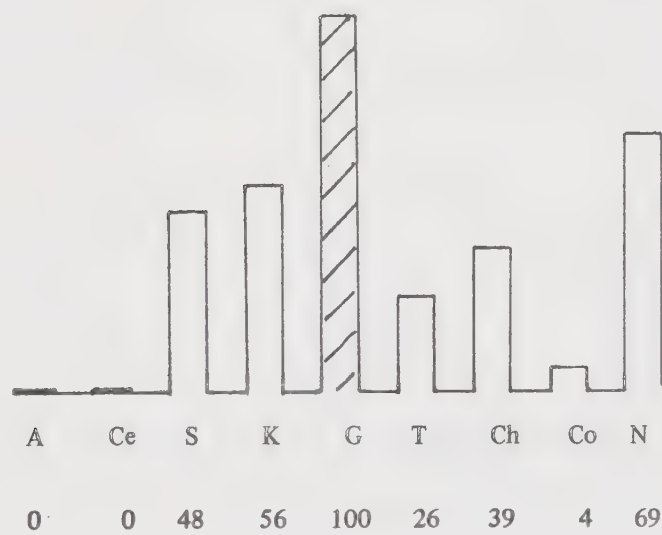
PROTEUS MIRABILIS :
161 souches

Pourcentage
sensible



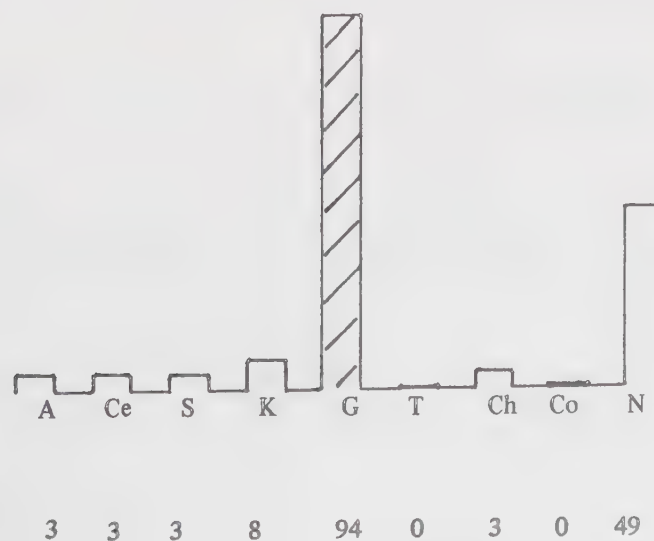
PROTEUS MORGANI :
23 souches

Pourcentage
sensible



PROTEUS RETTGERI :
63 souches

Pourcentage
sensible



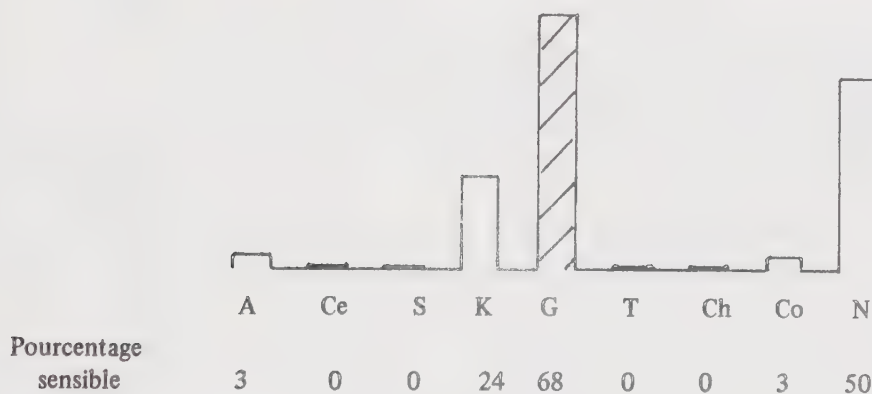
REMARQUES CONCERNANT LA SENSIBILITE ACTUELLE DES PROTEUS.

- La Colistine n'a aucune action sur les Proteus.
- La moitié des Proteus mirabilis ne possède pas de β lactamase : ils sont sensibles à l'Ampicilline et aux Cephalosporines, ce qui n'est pas le cas pour les Proteus Morgani et Rettgeri.
- Les Proteus Morgani semblent avoir gardé une certaine sensibilité à la Tetracycline. Ceci est d'autant plus surprenant que nos milieux, dans l'ensemble, défavorisent plutôt cet antibiotique.
- Les Proteus Rettgeri paraissent les plus résistants : les aminoglycosides autres que la Gentamycine, le chloramphénicol, sont totalement inactifs. Cette grande résistance les rapproche des Providencia.

Quant à la Gentamycine, elle agit sur les trois variétés de Proteus avec la même fréquence exceptionnellement élevée. Ceci confirme les résultats d'autres auteurs.

Providencia :

34 souches isolées d'urines, mais aussi de 2 hémocultures.



Sensibilité aux antibiotiques de 34 souches de PROVIDENCIA

Les Providencia sont parmi les bactéries les plus résistantes :

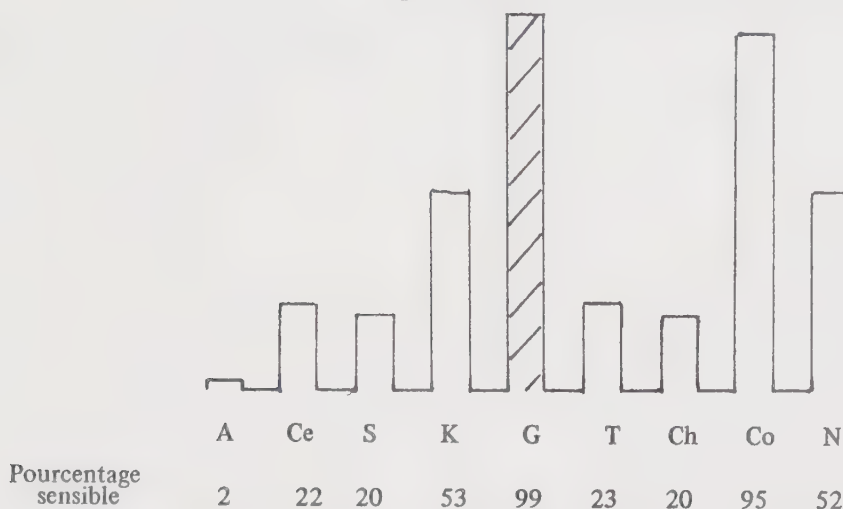
- Même la Gentamycine n'agit que sur les deux tiers des souches.
- Sur 34 souches, 6 n'étaient sensibles à aucun des antibiotiques dont nous disposons actuellement contre les bacilles gram-négatifs.

Groupe Klebsiella - Enterobacter - Serratia -

Jusqu'à l'emploi intensif des antibiotiques, ces bactéries n'étaient que rarement responsables d'infections primitives chez l'homme. Elles sont maintenant de plus en plus souvent en cause dans les surinfections hospitalières graves.

1 - Klebsielles :

123 souches : 60 % proviennent d'urines
plus de 10 % d'hémocultures.

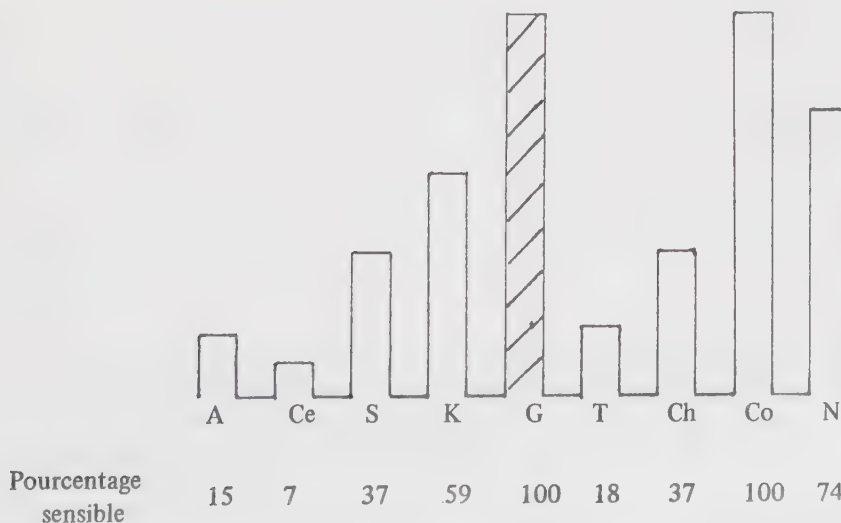


Sensibilité aux antibiotiques de 123 souches de KLEBSIELLES

Ces bactéries, autrefois peu résistantes, ne sont vraiment sensibles actuellement qu'à la Gentamycine et à la Colistine.

2 - Enterobacter :

27 souches, dont 13 d'hémocultures.



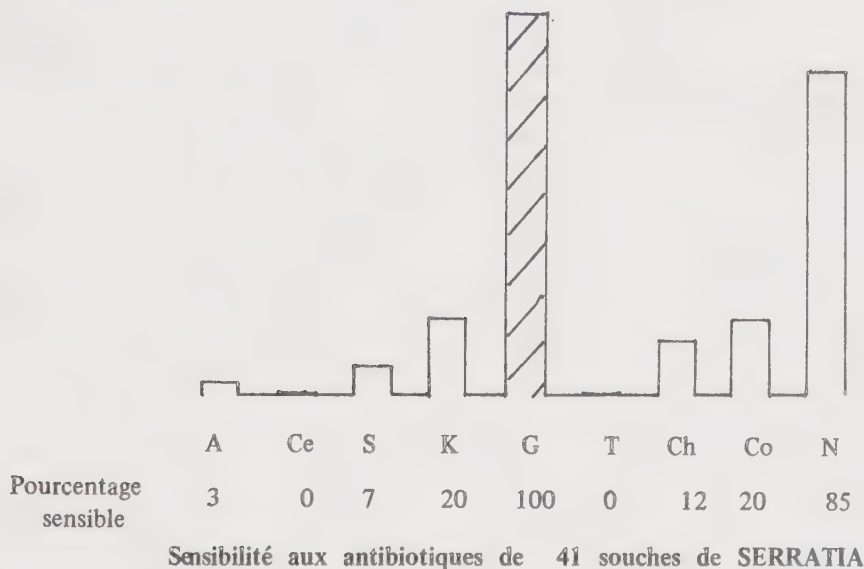
Sensibilité aux antibiotiques de 27 souches d'ENTEROBACTER

Leur sensibilité est assez superposable à celle des Klebsiell

3 - Serratia :

41 souches dont : 11 proviennent d'hémocultures. Elles furent retrouvées au niveau de catheters veineux dans 6 cas.

Ces bactéries, pratiquement non pathogènes chez l'homme jusqu'à ces dernières années, ont donné récemment de véritables épidémies hospitalières, limitées, mais parfois mortelles.



Notons qu'il est fréquent d'observer avec la Colistine, sur les antibiogrammes par la méthode des disques, une zone d'inhibition à l'intérieur de laquelle se trouvent de nombreuses colonies souvent groupées en anneau au contact du disque, réalisant un aspect en cocarde.

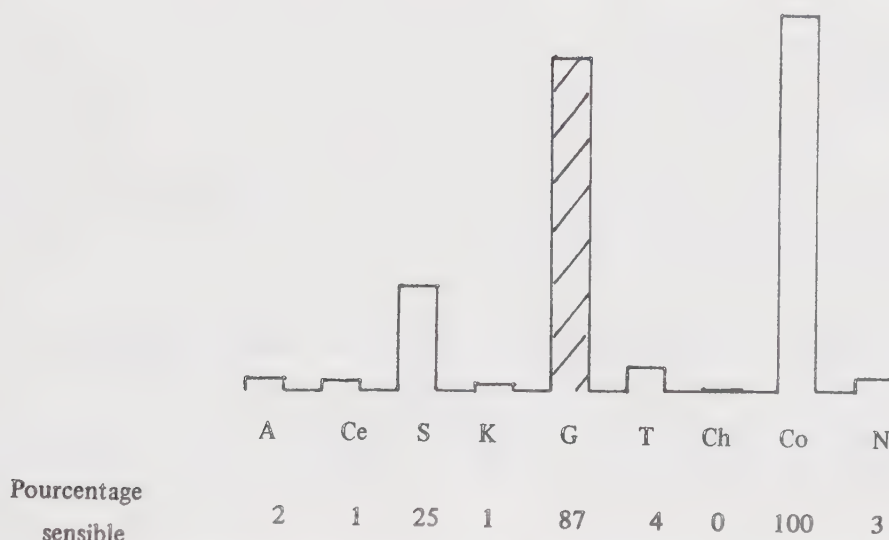
Ceci correspond en clinique à des souches résistantes. Ce phénomène, mal élucidé, probablement de nature enzymatique, n'est pas constant pour une souche donnée lors de plusieurs antibiogrammes successifs. Nous expliquerons ainsi les 20 % de Serratia sensibles à la Colistine, pourcentage, semble-t-il, très supérieur à la réalité.

Les Serratia sont en fait exclusivement sensibles à l'acide Nalidixique ou Negram (dont l'emploi par voie parentérale n'est encore qu'expérimental), et à la Gentamycine.

En résumé, la Gentamycine est le seul antibiotique actuel, actif à plus de 90 % sur toutes les enterobactéries isolées en clinique, excepté les Providencia.

BACILLES PYOCYANIQUES

Origine : 96 souches dont : 23 hémocultures
 23 urines
 9 prélèvements au niveau de catheters
 3 ostéites
 7 L.C.R.



Sensibilité aux antibiotiques de 96 souches de BACILLES PYOCYANIQUES

Les infections à Pyocyane sont souvent très graves. Nous ne disposons, toutes ces dernières années, que de la Colistine. La nécessité de nouveaux antibiotiques actifs contre ces germes était grande.

La découverte de la Gentamycine représente donc un appoint thérapeutique considérable.

(Signalons dans ce domaine une nouvelle pénicilline semi-synthétique à spectre élargi vers les bacilles gram-négatifs et qui, contrairement à l'Ampicilline, serait relativement active sur Pseudomonas aeruginosa : il s'agit de la Carbenicilline.)

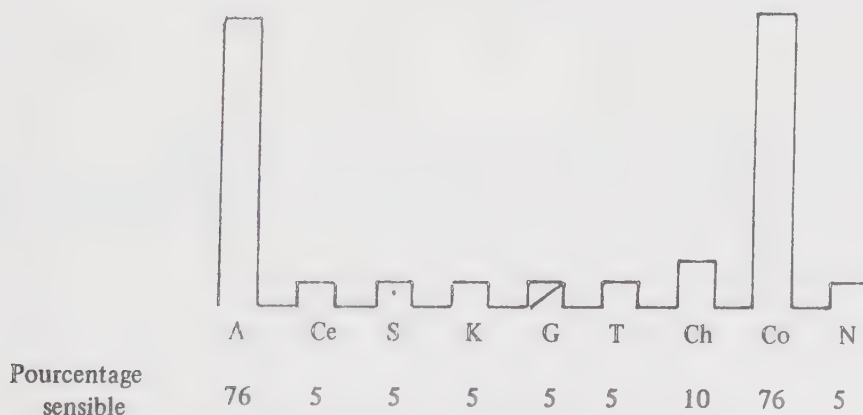
ALCALIGENES DENITRIFICANS

Ces bacilles gram-négatifs n'ont été isolés que dans 21 cas. Ils méritent cependant d'être signalés ici, car :

- isolés 13 fois d'hémocultures, ils ont été responsables de plusieurs infections mortelles à l'Hôpital Claude Bernard et dans d'autres hôpitaux parisiens.
- Or, il s'agit de germes tout à fait exceptionnels en bactériologie médicale. Ces cas ont donc fait l'objet d'une enquête qui a montré que :
 - il existe souvent entre la capsule métallique de sécurité et les bouchons de caoutchouc des flacons de perfusion une gouttelette d'eau de condensation. Celle-ci peut être souillée, en particulier par *Alcaligenes denitrificans*.
 - Lors de la piqûre du bouchon, le vide existant depuis peu dans les flacons entraîne l'aspiration de cette gouttelette souillée dans le flacon, expliquant l'inoculation du germe chez le malade qui reçoit ensuite la perfusion.

De tels incidents peuvent être évités par un nettoyage plus soigneux des bouchons de caoutchouc, au moment même de l'utilisation du flacon.

Ces gestes routiniers sont d'autant plus importants qu'*Alcaligenes denitrificans* est un germe très résistant aux antibiotiques.

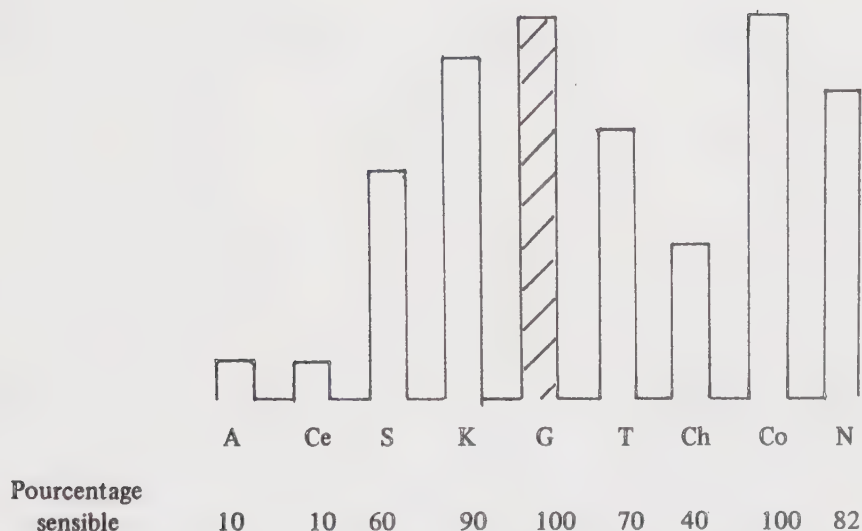


Sensibilité aux antibiotiques de 21 souches de *ALCALIGENES DENITRIFICANS*

Seules, l'Ampicilline et la Colimycine ont une certaine efficacité en bactériostase.

MORAXELLES

Sur 10 souches isolées, 9 étaient du groupe II, donc penicillino-résistantes.



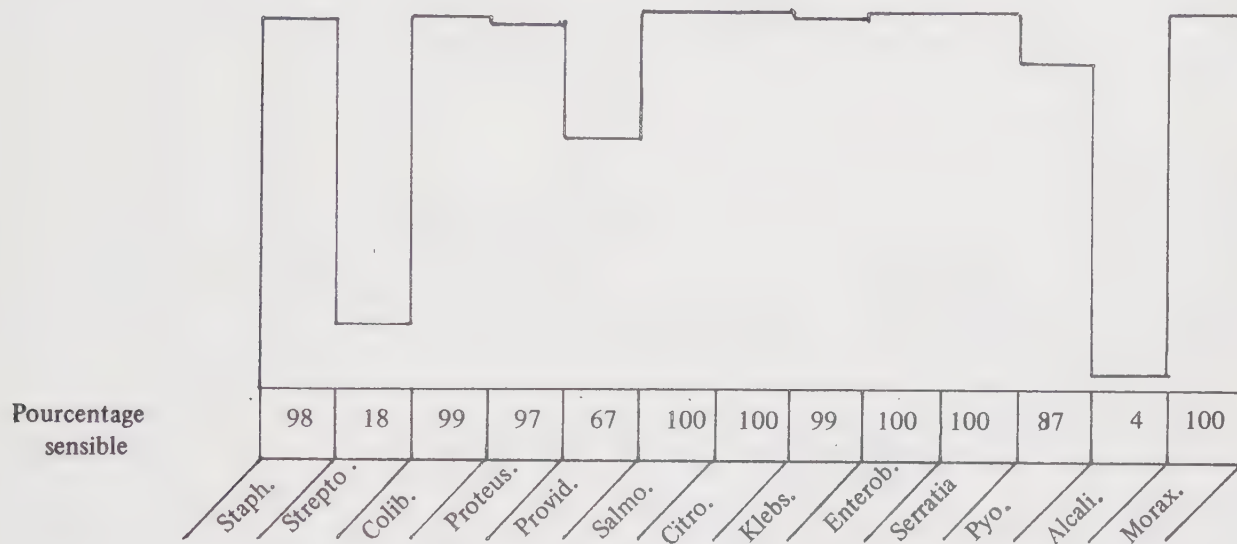
Sensibilité aux antibiotiques de 10 souches de MORAXELLES

Toutes les souches étaient sensibles à la Gentamycine.

Enfin, les quelques Pneumocoques, Méningocoques, Listeria, Hemophiles, Pasteurelles, et Ristella, que nous avons isolés, étaient tous sensibles à la Gentamycine.

4 - CONCLUSIONS

De cette étude de la sensibilité aux antibiotiques de 1132 souches bactériennes, il est possible de tirer un spectre graphique de l'activité bactériostatique actuelle de la Gentamycine.



SPECTRE DE LA GENTAMYCINE

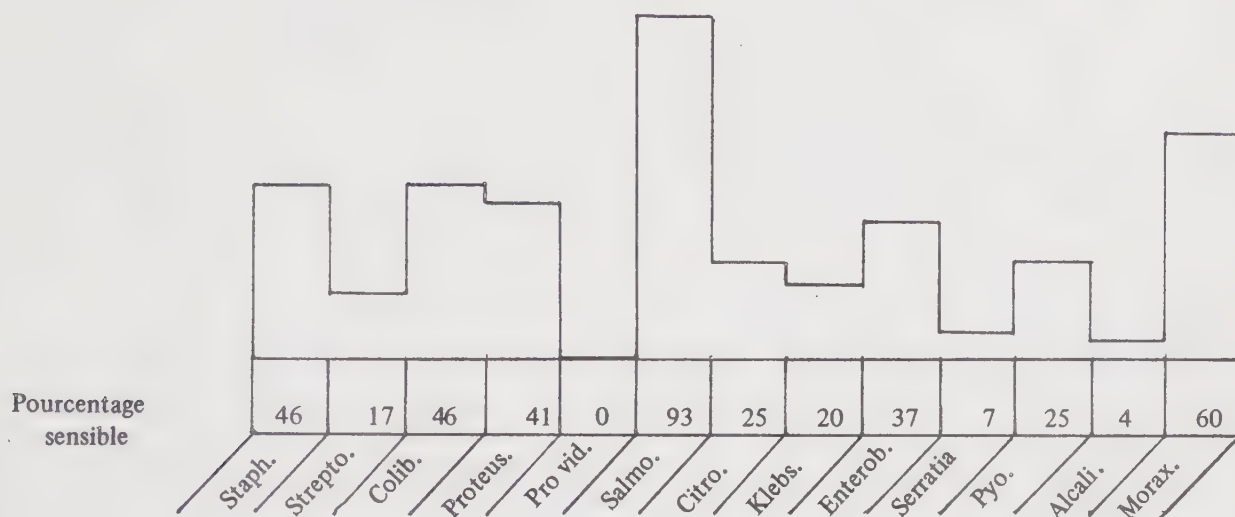
La Gentamycine possède donc un spectre antibactérien étonnamment large, pratiquement idéal, couvrant à la fois :

- les cocci gram-positifs surtout les Staphylocoques,
- les bacilles gram-négatifs
 - Enterobacteries dans des proportions considérables, même en ce qui concerne les Proteus,
 - Bacilles pyocyaniques avec une efficacité presque aussi grande que la Colistine.

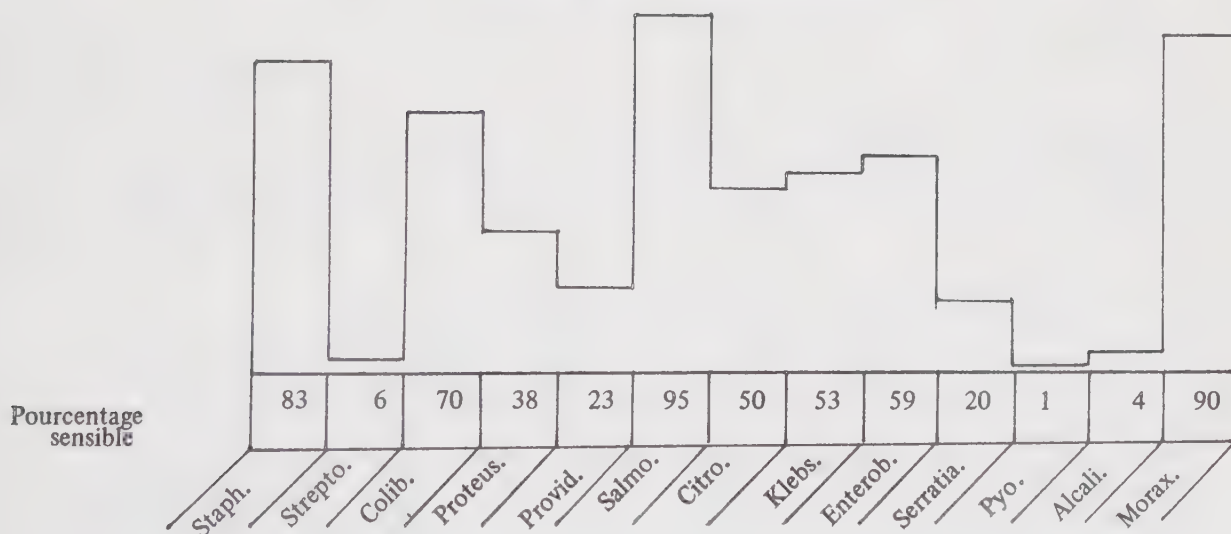
Parmi les antibiotiques agissant à la fois sur les gram-positifs et les gram-négatifs : les Tétracyclines, le chloramphénicol, ne sont actifs sur plus de 50 % des souches que lorsqu'il s'agit des Salmonelles.

La Colistine, d'une activité remarquablement constante sur les Colibacilles, Klebsielles, Enterobacter, et surtout Pyocyaniques, est totalement inactive sur les Proteus et des Serratia.

Il est surtout intéressant de comparer la Gentamycine aux autres aminoglycosides : Streptomycine et Kanamycine.



SPECTRE DE LA STREPTOMYCINE



SPECTRE DE LA KANAMYCINE

Si leurs spectres sont superposables à celui de la Gentamycine, on est cependant frappé par le pourcentage important de souches actuellement résistantes. Cette résistance à la Streptomycine et même à la Kanamycine est un fait maintenant bien connu en milieu hospitalier. Il nous conduira à étudier de très près les différents phénomènes de résistance bactérienne possible à la Gentamycine.

CHAPITRE DEUXIEME

B - ACTIVITE BACTERICIDE DE LA GENTAMYCINE

Il existe en pathologie infectieuse, des affections graves pour lesquelles le clinicien ne doit pas se contenter d'un traitement antibiotique bactériostatique : c'est le cas en particulier des endocardites, ostéites, septicémies, méningites et pleurésies.

Nous avons donc été amenée à tester le pouvoir bactéricide de différents antibiotiques, dont la Gentamycine, sur 103 souches bactériennes isolées en majorité par hémoculture et réparties de la façon suivante :

- 48 Staphylocoques
- 15 Proteus-Providencia
- 6 Colibacilles
- 16 Klebsielles-Enterobacter-Serratia
- 14 Pseudomonas aeruginosa
- 4 Alcaligenes denitrificans.

1 - TECHNIQUE

L'étude du pouvoir bactéricide consiste en une numération sur gelose des germes survivant à 24 heures de contact en milieu liquide avec les antibiotiques auxquels ils sont sensibles en bactériostase.

Les résultats s'expriment en pourcentage de germes survivants par rapport à l'inoculum de départ, et il est permis de parler de bactericidie dès que ce pourcentage est inférieur à 0,1 %.

Cette technique, moins précise que la détermination de la concentration minimale bactéricide (C.M.B.), permet cependant dans des délais assez courts de déterminer l'antibiotique ou les associations d'antibiotiques les plus bactéricides vis-à-vis de la souche responsable.

2 - RESULTATS

Voici les résultats que nous avons obtenus pour la Gentamycine testée à 10 mcg/ml.

STAPHYLOCOQUES : 48 souches.

% de survivants	≥ 100	10	1	0,1	0,01	$< 0,01$
Nombre de souches	1	1	3	5	17	21

Pouvoir bactéricide de la Gentamycine sur 48 souches de Staphylocoques.

- Dans 16 cas, la Gentamycine représentait l'antibiotique le plus bactéricide.
- Dans 21 cas, elle était aussi efficace qu'un ou que plusieurs autres antibiotiques (Methicilline-Cephalosporine-Vancomycine-Rifamycine ou Kanamycine)
- Dans 11 cas, son efficacité était moindre.

Comparée plus précisément à la Kanamycine, la Gentamycine confirme sa supériorité actuelle sur le Staphylocoque:

% de survivants	≥ 100	10	1	0,1	0,01	$< 0,01$
Genta. 10 mcg	1	1	3	5	16	20
Kana. 10 mcg	13	7		1	3	3
15 mcg	9	3	2	2		3
	<u>22</u>	<u>10</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>6</u>

Pouvoir bactéricide comparé de la Gentamycine et de la Kanamycine sur 46 souches de Staphylocoques.

ENTEROBACTERIES :

1 - Colibacilles : 6 souches.

% de survivants	≥ 100	10	1	0,1	0,01	$< 0,01$
Nombre de souches	2	1			1	2

Pouvoir bactéricide de la Gentamycine sur 6 souches de Colibacilles.

Les trois souches sur lesquelles la Gentamycine n'était pas bactéricide gardaient moins de 0,1 % de survivants avec l'Ampicilline ou la Colistine.

2 - Groupe Proteus-Providencia : 15 souches.

% de survivants	≥ 100	10	1	0,1	0,01	$< 0,01$
12 souches PROTEUS	11			1		
3 " PROVIDENCIA	3					

Etude du pouvoir bactéricide sur 15 souches de Proteus-Providencia.

Aux concentrations où elle a été étudiée, la Gentamycine n'est pas bactéricide sur ces germes.

L'ampicilline l'a été 6 fois sur des Proteus.

Le Negram 5 fois dont 2 sur les Providencia.

Aucun antibiotique n'a été bactéricide dans 5 cas, aucune association dans 2 cas.

3 - Groupe Klebsielle-Enterobacter-Serratia : 16 souches.

% de survivants	≥ 100	10	1	0,1	0,01	$< 0,01$
6 Klebsielles					4	2
4 Enterobacter					2	2
6 Serratia	3				1	2

Etude du pouvoir bactéricide sur 16 Klebsielles-Enterobacter-Serratia.

Vis-à-vis de l'ensemble de ce groupe, la Gentamycine est de loin l'antibiotique le plus efficace (32), tant en bactériostase qu'en bactéricidie.

Elle est toujours bactéricide, à elle seule sur les Klebsielles et Enterobacter, associée à l'acide Nalidixique ou à la Colistine sur les Serratia.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA : 14 souches.

% de survivants	≥ 100	10	1	0,1	0,01	$< 0,01$
Genta. 10 mcg	5	4	1	1	1	2
Coli. 10 mcg	4	1	1	1	1	6

Etude comparative du pouvoir bactéricide de la Gentamycine et de la Colistine sur 14 souches de Bacilles pyocyaniques.

Trois fois, l'action de la Gentamycine a été supérieure à celle de la Colistine, quatre fois égale, sept fois inférieure.

Sur 4 souches, même l'association des deux antibiotiques (seuls actifs en bactériostase), n'a pas été bactéricide.

ALCALIGENES DENITRIFICANS :

Sur 4 souches étudiées, la Gentamycine seule n'a eu aucune action bactéricide (plus de 100 % de survivants).

Dans 2 cas, l'Ampicilline seule obtenait une bactéricidie médiocre (10 % de survivants).

Les Associations de l'Ampicilline avec, soit la Gentamycine, soit la Colimycine, représentaient dans les 4 cas les moins mauvaises associations in vitro.

3 - CONCLUSIONS

L'étude de ces 103 souches en bactéricidie permet plusieurs remarques :

- Nous n'avons pas constaté d'antagonisme entre la Gentamycine et les autres antibiotiques. Ce fait a d'ailleurs été signalé à plusieurs reprises (51-105-91).

- Nous avons observé une synergie importante entre l'Ampicilline et la Gentamycine.
L'association des 2 antibiotiques ayant été dans 9 cas cent fois plus efficace que le plus actif des 2 antibiotiques.
Cette synergie a été surtout nette à propos d'Alcaligenes denitrificans, mais elle a été déjà signalée à propos de 9 souches de Proteus Mirabilis (14-105), pour lesquelles la concentration minimale bactéricide :

- de la Gentamycine était 10 mcg/ml
- de l'Ampicilline > 19 mcg/ml
- de l'association Gentamycine-Ampicilline 2 mcg/ml

Cette synergie n'est d'ailleurs qu'un cas particulier de la synergie bien connue entre les Penicillines et les Aminoglycosides.

- Les résultats obtenus permettent de dire que la Gentamycine a une activité bactéricide :

- Inégale sur les Klebsielles-Enterobacter-Serratia,
- Remarquablement constante sur la majorité des Staphylocoques,
- Probablement inférieure à celle de l'Ampicilline sur les Colibacilles, les Proteus et Alcaligenes denitrificans,
- Egale ou inférieure à celle de la Colistine sur les Pseudomonas aeruginosa.

Il s'agissait en fait toujours de bactéries, isolées au cours d'affections graves, sélectionnées par plusieurs traitements antibiotiques inefficaces.

Dans plusieurs cas :

- Pseudomonas aeruginosa
- Providencia
- Serratia
- Alcaligenes denitrificans

l'étude du pouvoir bactéricide n'a permis que de déterminer les associations les "moins mauvaises" sans parvenir à une bactéricidie vraie.

CHAPITRE TROISIEME

MODE D'ACTION DE LA GENTAMYCINE

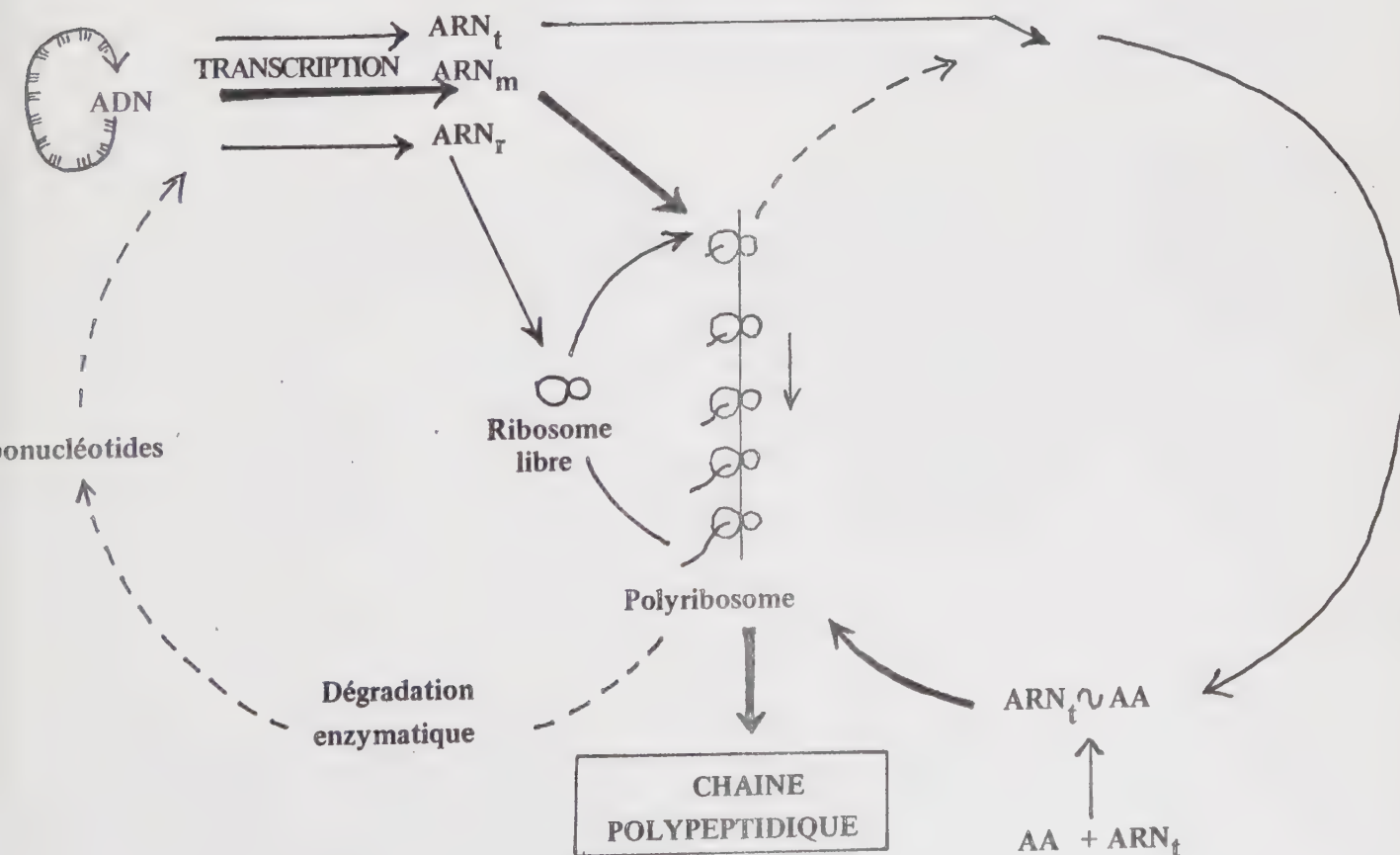
L'action moléculaire de la Gentamycine, c'est-à-dire l'ensemble des constituants élémentaires de la cellule bactérienne sur lesquels elle agit, est encore mal définie :

- les études sont encore trop peu nombreuses,
- les auteurs parfois en désaccord.

Les travaux sur la Streptomycine sont plus précis et concordants : aussi sera-t-il utile d'en préciser les conclusions actuelles avant d'aborder la Gentamycine (40).

Pour cela, rappelons le schéma, très général, de la biosynthèse des Protéines.

SCHEMA GENERAL DE LA BIOSYNTHESE DES PROTEINES (D'après WATSON)



1 - RAPPEL DU SCHEMA DE LA BIOSYNTHESE DES PROTEINES

Cette synthèse est primordiale, car ce sont les protéines enzymatiques qui permettent les transformations moléculaires indispensables au métabolisme bactérien.

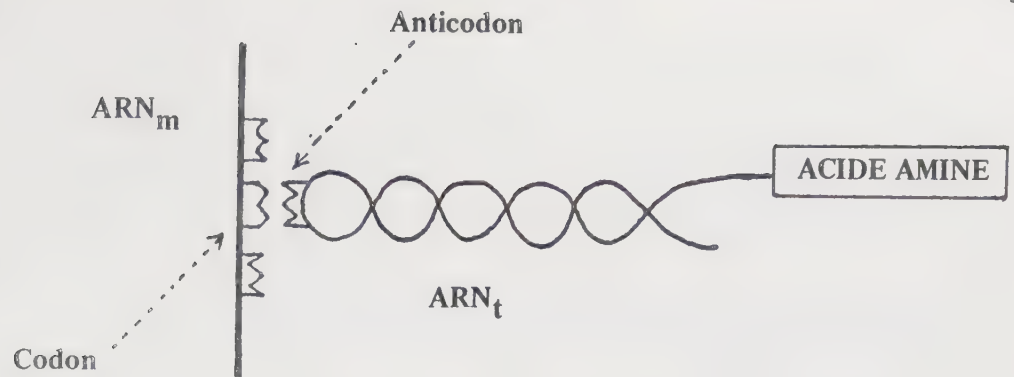
La synthèse des protéines est déterminée génétiquement par l'acide desoxyribonucléique (A.D.N.) chromosomique. L'information génétique est définie par l'enchaînement séquentiel des nucléotides sur cet A.D.N. Chaque séquence de 3 nucléotides, ou triplet, correspond à un acide aminé de la protéine.

Cette information génétique va être transcrite sur un acide ribonucléique messager (A.R.N._m) : celui-ci possède donc le même programme que l'A.D.N. grâce à ses triplets complémentaires appelés "codons".

Cet A.R.N. messager codant pour une protéine va fixer les ribosomes qui vont effectuer la polymérisation des acides aminés constituant la synthèse protéique proprement dite.

Ces ribosomes sont formés de deux sous-unités : 30 S et 50 S, elles-mêmes constituées d'acide ribonucléique ribosomal ou A.R.N._r, et de protéines. Le complexe Ribosome-Messager se forme au niveau de la particule 30 S du ribosome.

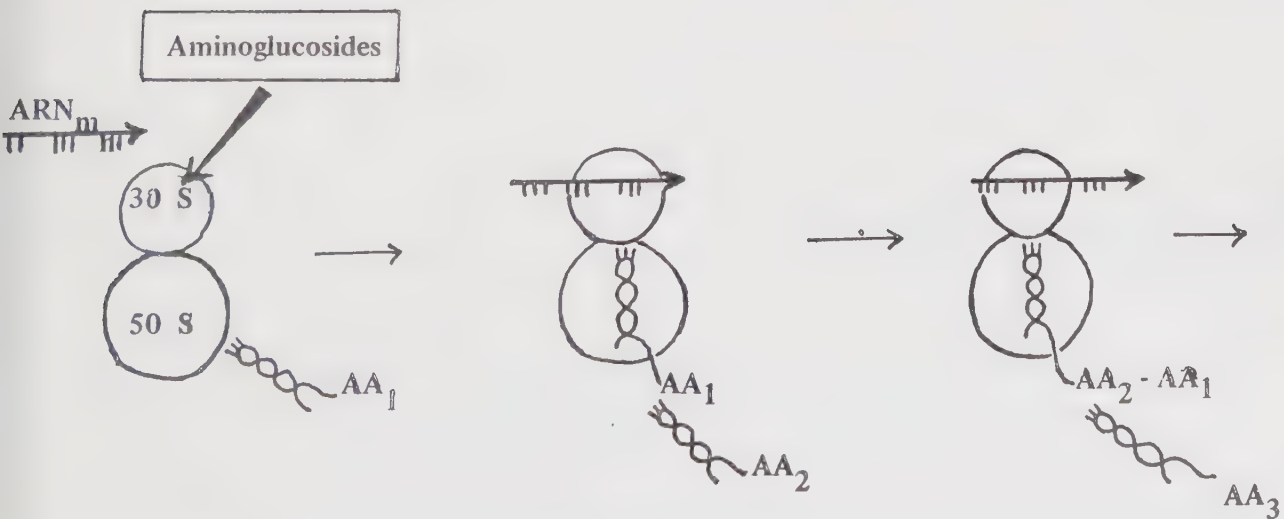
Par ailleurs, les acides aminés présents dans le milieu doivent, pour être incorporés à la protéine en formation, être "activés" et "présentés" au ribosome. C'est le rôle d'une troisième sorte d'acide ribonucléique : l'A.R.N. de transfert ou A.R.N._t. Chaque acide aminé possède ses propres A.R.N._t. Celui-ci s'adapte par l'intermédiaire du ribosome sur le triplet codon du A.R.N._m. La partie du A.R.N._t qui reconnaît le codon est un triplet qui lui est complémentaire : l'anticodon.



Acide ribonucléique de transfert ou ARN_t

- L'anticodon est spécifique du codon,
- L'anticodon est spécifique de l'acide aminé,
- L'acide aminé est spécifique du codon.

FORMATION DE LA CHAÎNE POLYPEPTIDIQUE AU NIVEAU DU RIBOSOME



Ainsi le A.R.N._m va être lu de manière univoque. Le premier codon fixé au ribosome va sélectionner son premier amino acyl-A.R.N._t, puis le ribosome adapte le second amino acyl-A.R.N._t tandis que s'établit la première liaison peptidique de la protéine.

Le ribosome se déplace sur le A.R.N. messenger, il le "lit" tout entier et synthétise la protéine nouvelle.

Au cours de ces différentes étapes, entre l'A.D.N. et la protéine, on a pu situer le niveau d'action des aminoglycosides.

2 - MECANISME D'ACTION DES AMINOGLYCOSIDES

a) Lorsqu'on met une culture de bactéries sensibles à la Streptomycine (Sm^S) en croissance, en présence d'une concentration suffisamment élevée de Sm, on observe :

- une pénétration intracellulaire immédiate de la Sm,
- une stimulation de synthèse de A.R.N.,
- puis une inhibition de synthèse protéique alors que l'augmentation de A.R.N. et A.D.N. persiste encore un temps sans qu'il y ait reproduction,
- enfin une diminution de la respiration et une désorganisation des éléments cellulaires.

On a montré que la Sm intervient dans l'arrêt de la synthèse protéique et son action sur le ribosome semble déterminante.

La Sm inhibe in vitro la formation de la liaison du A.R.N._m au ribosome et encore plus la liaison de certains A.R.N._t à ce complexe.

La subunité 30 S du ribosome qui sert à l'attachement du A.R.N._m et au déchiffrement des codons est seule intéressée par l'action de la Sm.

Ce sont donc ces particules 30 S qui sont :

- sensibles à Sm chez les souches Sm^S
- résistantes chez les mutants Sm^r
- dépendantes chez les souches Sm^d

Ce sont des mutants génétiques en un échelon facultatif; il en existe de différents niveaux mais la mutation intéresse toujours le même locus sur le chromosome (chez Escherichia Coli).

Une dissociation partielle des protéines de structure de la particule ribosomale 30 S laisse intactes ses propriétés Sm^S ou Sm^r.

Actuellement, aucune différence structurale n'a pu être mise clairement en évidence entre les A.R.N. ribosomiaux Sm^S et Sm^R , mais on pense qu'elle existe : on sait que leurs propriétés physico-chimiques sont différentes, que les A.R.N. ribosomiaux Sm^S en présence de Sm sont moins dissociables, plus cohésifs que les A.R.N. ribosomiaux Sm^R ou Sm^S en absence de Sm.

- b) L'inhibition de la synthèse protéique qui existe pour une concentration de Sm importante n'est plus observée lorsque celle-ci est plus faible : la synthèse protéique persiste, mais il existe des erreurs de lecture : le A.R.N. ribosomal ne lit plus l'information du A.R.N._m de manière machinale mais est capable "d'interpréter" le code sous l'influence de la Sm. Cette interprétation est évidemment néfaste à une traduction correcte; celle-ci perd son sens primitif, c'est-à-dire que la protéine synthétisée perd son activité par perte de sa structure.

Il y a alors accumulation de protéines mal traduites inactives, alors que chez les souches de Sm^R , on n'observe pas de synthèse anormale de protéine. Ces données sont à rapprocher du fait que la Sm en concentration très faible stimule la croissance bactérienne.

On peut penser que la Sm agit comme un supprimeur non génétique mais occasionnel, qu'elle favorise une expression ambiguë du codon.

Il n'est pas évident que cette ambiguïté dans la traduction soit léthale en soi, ni même que l'accumulation protéique qu'elle entraîne le soit. Actuellement, on pense, (hypothèse Wobble de Crick), que cette ambiguïté serait physiologique dans certaines proportions, (qu'une souche Sm^d ne pourrait croître sans Sm à cause d'une traduction trop stricte de ses A.R.N._m).

- c) Mais on a vu que les erreurs de lecture induites par la Sm sont qualitativement et quantitativement graduables. Leur effet léthal ne serait obtenu que si une fausse lecture affecte avec une fréquence élevée au moins une protéine enzymatique intervenant dans une fonction vitale (Enzyme d'oxydo-réduction, enzyme intervenant dans la formation de la membrane, etc ...).

Bien qu'il n'y en ait pas actuellement de preuves formelles, il existe des relations étroites évidentes entre pouvoir bactéricide et erreurs de lecture.

- l'action bactéricide in vivo et l'induction de fausses lectures in vitro présentent le même rapport effet-dose.
- les aminoglycosides ne contenant pas de Streptomine, (Actinospectacine - Kagusamycine), ne provoquent pas d'erreur de lecture et ne sont que bactériostatiques.

- sur les souches dont la synthèse protéique est arrêtée par un autre moyen (Auxotrophes carencés - action du chloramphenicol), la Sm n'est pas bactéricide.

En résumé, on pense donc que l'action moléculaire de la Streptomycine s'effectue sur l'Acide ribonucléaire 30 S du ribosome et qu'elle induit une possibilité plus grande d'erreur dans la lecture de l'Acide ribonucléique messager. Cette action n'est peut-être pas unique. On n'a pas encore montré si elle existait chez les Encaryotes: on ne sait donc rien de la toxicité intracellulaire de la Streptomycine chez les organismes supérieurs (40).

3 - ACTION DE LA GENTAMYCINE

Les travaux faits sur les autres aminoglycosides contenant de la Streptamine montrent que leur action est semblable à celle de la Streptomycine.

On pense donc avec la même certitude que la Gentamycine est bactéricide parce qu'elle induit des erreurs de lecture (24-118).

Ces erreurs sont qualitativement et quantitativement différentes, mais semblables dans leur principe (93). Certains auteurs, bien qu'ayant ainsi observé l'existence de fausses lectures en présence de Gentamycine, ont émis l'hypothèse que la Gentamycine pourrait agir par l'intermédiaire d'une protéine soluble (68). Enfin il n'est pas impossible, (conséquence de ses fausses lectures ou autre point d'impact de la Gentamycine), que cet antibiotique agisse sur la structure rigide de la membrane bactérienne, puisque in vitro on a pu voir apparaître des sphéroplastes en présence de Gentamycine (114).

En résumé, la structure chimique, l'effet bactéricide de la Gentamycine, et les quelques expériences menées à ce jour, font penser que, comme les autres aminoglycosides, la Gentamycine agit sur la synthèse des protéines au niveau de la particule 30 S du ribosome en induisant des erreurs de lecture. Mais ce n'est peut-être pas son seul lieu d'action, et il reste beaucoup à découvrir dans ce domaine.

CHAPITRE QUATRIEME

RESISTANCE BACTERIENNE A LA GENTAMYCINE

L'expérience que nous avons maintenant de l'évolution de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques, la rapidité avec laquelle s'est manifestée en clinique la résistance à un autre aminoglycoside, la Kanamycine, font de ce chapitre l'un des plus importants quant à l'avenir de la Gentamycine.

Dans ce domaine, les études théoriques (assez peu nombreuses d'ailleurs), ne peuvent conclure que provisoirement.

Nous allons cependant faire le point des connaissances actuelles.

La résistance bactérienne en général, peut être de deux ordres : chromosomique ou extra-chromosomique.

RESISTANCE CHROMOSOMIQUE

Elle est le fait d'une mutation au niveau du chromosome bactérien.

Elle est en général rare : la probabilité pour qu'une bactérie subisse une mutation vers la résistance à un antibiotique, dans l'intervalle de deux divisions, est de : 10^{-6} à 10^{-10} .

Cette mutation est en général stable, spontanée, indépendante de la présence d'antibiotique. Selon les antibiotiques, il peut s'agir :

- d'une résistance en un échelon obligatoire : une seule mutation portant obligatoirement la résistance à un niveau très élevé.
- d'une résistance en un échelon facultatif : une seule mutation donnant soit un mutant de taux intermédiaire, soit un mutant de taux très élevé.
- d'une résistance en échelons multiples : chaque mutation portant la résistance à un certain niveau, il faut une seconde mutation pour accroître le taux de résistance. C'est donc le type de résistance dont la fréquence d'apparition est la plus faible.

RESISTANCE EXTRA-CHROMOSOMIQUE

De découverte beaucoup plus récente (1955), elle est très différente de la résistance chromosomique, par son mécanisme et ses modalités d'expression.

Son déterminant génétique est intracytoplasmique : il est formé d'acide desoxyribonucléique le facteur de transfert qui, remorquant un ou plusieurs caractères de résistance, constitue le facteur de résistance, facteur R .

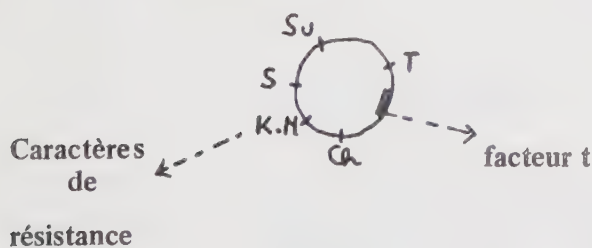
Ce facteur R est capable de passer d'une bactérie à une autre, rendant ainsi brutalement la bactérie "infectée", résistante à un ou plusieurs antibiotiques.

Le passage d'une bactérie à une autre peut se faire :

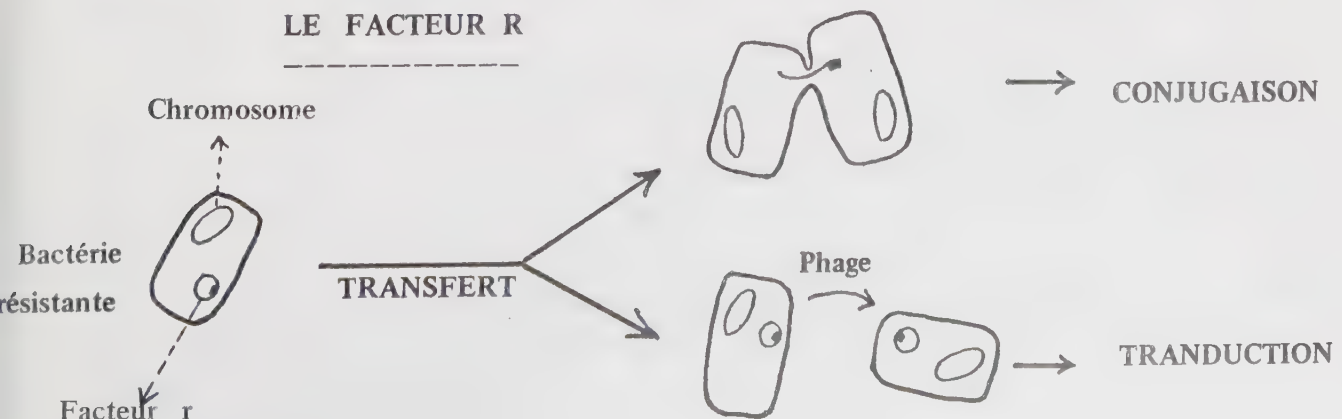
- soit par contact direct entre deux bactéries : c'est la conjugaison,
- soit par l'intermédiaire d'un bactériophage : c'est la transduction.

Découvert chez les enterobactéries, ce mode de résistance est maintenant démontré pour d'autres germes, en particulier, les Staphylocoques.

De même, on sait qu'il peut être en cause pour de nombreux antibiotiques (Ampicilline - Streptomycine - Kanamycine - Néomycine - Chloramphénicol - Tétracycline et Sulfamides).



ch : chloramphénicol
S : streptomycine
K.N. : kanamycine - néomycine
etc



1 - RESISTANCE CHROMOSOMIQUE A LA GENTAMYCINE

C'est celle qui a été la plus étudiée.

- a) De nombreux auteurs ont cherché à isoler au laboratoire des mutants résistants à la Gentamycine, par passages successifs sur des milieux contenant des doses subinhibitrices d'antibiotique (3-13-41-51-85-91).

Pour un nombre de passages allant de 10 à 30, ils obtiennent des souches dont les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) sont de deux à trente deux fois les C.M.I. initiales).

Tous signalent que cette résistance apparaît par échelons multiples.

La fréquence de ces mutations successives est faible et les chances de voir apparaître en clinique des mutants de taux très élevé, à priori peu importantes.

Ce type de résistance chromosomique est identique pour plusieurs aminoglycosides, dont la Kanamycine.

Il n'en est pas de même pour la Streptomycine envers laquelle, on le sait, la résistance chromosomique est du type résistance en un échelon facultatif.

Signalons enfin qu'il semble fort probable actuellement que cette mutation au niveau du chromosome bactérien porte sur le site d'action de la Gentamycine, (la particule ribosomale 30 S), et qu'elle soit transférable entre bactéries mâles et femelles (18).

- b) S'agit-il d'une résistance croisée entre les différents aminoglycosides ?

Que les études soient faites sur *Escherichia Coli* (18), *Staphylocoques* (3-51), *Pseudomonas aeruginosa* (51), ou *Enterobacter aerogenes* (51), la même conclusion s'impose :

Toutes les souches bactériennes rendues résistantes à la Gentamycine deviennent résistantes

- à un niveau parfois plus faible à la Streptomycine (18)
- à un niveau toujours égal ou supérieur aux autres aminoglycosides, en particulier, à la Kanamycine.

Inversement :

- les mutants résistants à la Streptomycine, modifient peu leur sensibilité à la Gentamycine,
- les mutants résistants à la Kanamycine, de niveaux très différents, montrent une résistance à peu près parallèle à la Gentamycine, et plus faible à la Streptomycine.

c) Quelles chances cette résistance chromosomique a-t-elle d'apparaître in vivo chez un malade traité ?

Nous avons vu l'importance en clinique du fait qu'il s'agisse d'une résistance à échelons multiples. De très nombreux auteurs ont ainsi signalé que le même germe, isolé une seconde fois chez un malade après traitement par la Gentamycine, avait gardé sa sensibilité à cet antibiotique (13-85).

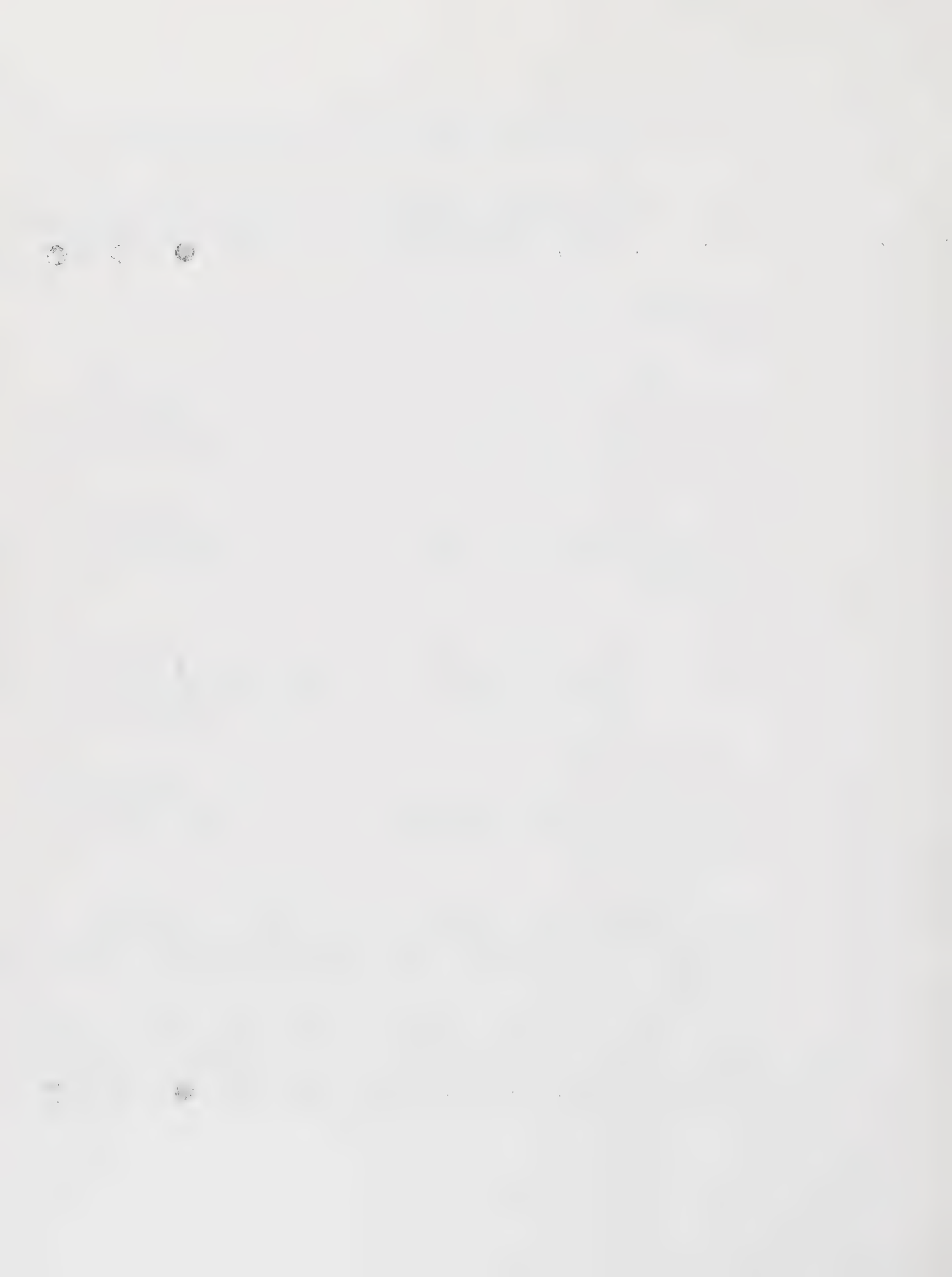
Cependant, l'avenir de la Gentamycine dépendant en grande partie de l'apparition de ces résistances, nous signalerons les publications exceptionnelles faisant état :

- d'un Streptocoque faecalis (85)
- de plusieurs Bacilles pyocyaniques (23) isolés avant et après un traitement insuffisant, (40 mg/kg/jour), par la Gentamycine, et dont les concentrations minima inhibitrices avaient augmenté de 4 à 16 dilutions.

Nous avons enfin pu isoler dans des circonstances comparables, un Staphylocoque doré pathogène, sur lequel la Gentamycine était bactéricide à moins de 0,01 % de survivants près.

Après traitement par la Gentamycine, le même Staphylocoque fut retrouvé lors de nouvelles hémocultures. Il résistait cette fois aux mêmes doses d'antibiotique. Sa sensibilité à la Kanamycine avait évolué de façon parallèle.

Il ne faut pas exagérer l'importance de ces faits. Mais, en raison de la menace qu'ils représentent pour l'activité de ce produit, nous les garderons à l'esprit, en particulier lorsque nous tâcherons de préciser les indications de cet antibiotique.



2 - RESISTANCE EXTRA-CHROMOSOMIQUE

Bien qu'on lui doive actuellement la grande majorité des souches résistantes en clinique aux autres aminoglycosides *, ce phénomène a été assez peu étudié à propos de la Gentamycine, et les résultats actuels sont divergents.

On sait, en ce qui concerne les autres aminoglycosides, que cette résistance portée par un élément extra-chromosomique est transférable, par conjugaison chez les Enterobactéries, et par transduction chez les Staphylocoques. Cette résistance est due à un enzyme inhibiteur de l'antibiotique : une acetylase (76).

Il existe chez les Staphylocoques comme chez les Enterobactéries, deux éléments extra-chromosomiques distincts :

- l'un conférant la résistance à la Streptomycine seule,
- l'autre conférant la résistance à la Kanamycine, au groupe des Néomycines et des Caténulines (Paromomycine).

Jusqu'en 1967, il semblait bien qu'aucun élément extra-chromosomique connu puisse conférer la résistance à la Gentamycine.

Cependant, une étude toute récente (95), montrerait qu'il n'en est pas ainsi :

L'auteur compare la fréquence de résistance par facteur R à 5 aminoglycosides récents relativement peu répandus en clinique (Gentamycine - Viomycine - Hygromycine) et en agriculture (Bluensomycine - Spectinomycine). Cette étude, faite sur 20 souches d'Escherichia Coli et de Salmonelles isolées chez des malades, conclut :

- dans 11 cas sur 20 à l'existence d'une résistance extra-chromosomique à la Gentamycine, transférable. Ces 11 souches étaient également résistantes à la Viomycine et les transferts de résistance n'ont pas permis de séparer la résistance à ces deux antibiotiques. Le même élément extra-chromosomique conférerait donc la résistance à la Gentamycine et à la Viomycine.

* 65 % des Staphylocoques étudiés en 1966 à l'Institut Pasteur, 26 % des Escherichia Coli résistent par ce mécanisme à la Streptomycine; 9 % des Staphylocoques, 4 % des Escherichia Coli résistent ainsi à la Kanamycine (17).

3 - RESISTANCE A LA GENTAMYCINE EN CLINIQUE

Il n'est pas inutile, pour terminer, de replacer le problème de la résistance à la Gentamycine au niveau moins théorique de notre étude.

Ainsi, sur 1055 souches, 705 étaient résistantes à l'un ou plusieurs des aminoglycosides testés en pratique courante :

Résistance aux aminoglycosides

S = Streptomycine K = Kanamycine G = Gentamycine

Souches résistantes à	S	K	G	SK	SG	KG	SKG
Staphylocoques	98	2		40			5
Proteus	19	20		207			7
Providencia	8			15			11
Salmonelles	3			6			
Klebsielles	42	4		44		1	1
Enterobacter	10			7			
Serratia	5			33			
Pyocyaniques	1	24		58			13
Alcaligenes denitrificans				1		1	19
Totaux	186	50	-	411	-	2	56

Ces chiffres confirment que presque toutes les souches isolées en clinique, résistant soit à la Streptomycine, soit à la Kanamycine, soit aux deux, sont sensibles à la Gentamycine, alors que toutes les souches résistantes à la Gentamycine résistent aussi aux deux autres antibiotiques (3-16-51-117).

Ces notions que l'on a souvent traduites en parlant de "résistance croisée unidirectionnelle en faveur de la Gentamycine", sont en fait la résultante des deux phénomènes distincts que nous venons de détailler :

- Résistance chromosomique croisée,
- Résistance extra-chromosomique qui, si elle existe (95) vis-à-vis de la Gentamycine, n'a pas encore fait la preuve de son importance en pratique.

CHAPITRE CINQUIEME

LA GENTAMYCINE EN CLINIQUE

I - TOLERANCE CLINIQUE DE LA GENTAMYCINE

La tolérance de la Gentamycine a été largement étudiée par tous les expérimentateurs qui se sont intéressés à cet antibiotique. Le fait qu'il s'agisse d'un aminoglycoside, les résultats obtenus chez l'animal, ont concentré ces études sur deux appareils : rénal et auditif.

Avant d'aborder ces deux problèmes, signalons les quelques incidents mineurs notés dans d'autres domaines :

- Il ne semble pas que la Gentamycine crée de sensibilisation, ni par voie générale, ni par voie locale : oculaire, (35-99) cutanée en pommade et en solution (35-42-99-103), ou intrarachidienne (35-71).

Chez un malade, l'apparition d'un rash a fait suspendre le traitement (51).

- La toxicité pour les tissus hématopoiétiques est, autant qu'on puisse le dire actuellement, nulle :

Deux sujets ont présenté une légère leucopénie en fin de traitement : la responsabilité de la Gentamycine était chaque fois difficile à affirmer (62-77).

- De même, un cas de diarrhée a été noté (82).

- La toxicité vis-à-vis du parenchyme hépatique est exceptionnelle et insignifiante : les rares augmentations des transaminases S.G.O.T. signalées ont toujours régressé très rapidement à l'arrêt du traitement (51-77-80).

- Rappelons enfin que l'injection intra-musculaire est indolore, et l'injection intra-veineuse très bien supportée (77-78-80-120-107).

1 - TOLERANCE RENALE

Certains auteurs ont signalé l'apparition d'une protéinurie passagère, d'une augmentation du compte d'Addis-Hamburger (28-105).

D'autres ont noté une élévation du taux de l'urée sanguine, en cours de traitement, chez des sujets dont la fonction rénale était antérieurement apparemment saine. Etude faite des différents cas publiés, il s'agissait le plus souvent de sujets âgés ou ayant reçu des doses très importantes : 4 mg/kg/jour (9-51-99-103).

En fait, de nombreux auteurs ont utilisé la Gentamycine chez des sujets dont la fonction rénale était déjà altérée. La grande majorité n'a pas noté d'aggravation évidente due à cet antibiotique.

Au contraire, des anuries toxiques ont parfaitement guéri sous la Gentamycine. Des malades traités par une association comportant un autre antibiotique néphrotoxique (Vancomycine - Colimycine), ont, dans cinq cas, développé une insuffisance rénale : la poursuite du traitement par la Gentamycine seule a, chaque fois, été possible (15-45-85-105-107).

La toxicité de la Gentamycine vis-à-vis du parenchyme rénal semble donc elle aussi très faible.

2 - OTOTOXICITE

L'ototoxicité de la Gentamycine a posé des problèmes beaucoup plus graves.

a) Atteinte cochléaire :

Les études expérimentales faites chez l'animal avaient déjà montré que, seule, la branche vestibulaire de la VIIIème paire crânienne, semblait sensible à l'action de la Gentamycine (7-58).

Chez l'homme, on ne retrouve que quelques cas de surdité toxique bilatérale : un des plus graves est survenu pour une dose totale de 1,680 g de Gentamycine. Par la suite, le traitement antibiotique a dû être repris en raison d'une sensibilité exclusive du germe à la Gentamycine. Les audiogrammes successifs montrèrent une stabilisation de cette surdité qui n'était d'ailleurs pas perçue subjectivement (77).

b) Atteinte vestibulaire :

L'atteinte vestibulaire a été beaucoup plus fréquente, en particulier, lors des premiers essais cliniques aux U.S.A. (47).

L'étude des différentes publications permet plusieurs remarques :

- Les premiers signes cliniques de cette atteinte apparaissent indifféremment :
 - en cours de traitement, jamais avant la fin de la première semaine,
 - ou après celui-ci, jusqu'à 15 jours après son arrêt.
- Ils comportent successivement : bourdonnements d'oreille, vertige vrai, ataxie. A l'examen, l'atteinte nerveuse est en général bilatérale. Dans la grande majorité des cas, elle est régressive.
- Les facteurs favorisants sont bien entendu, l'âge avancé, mais surtout, l'atteinte rénale antérieure. Celle-ci était sévère dans la majorité des cas d'atteinte vestibulaire grave : quatre d'entre eux étaient des malades dialysés dont l'urée sanguine variait entre 0,60 et 1,70 g/litre. Le seul sujet dont la fonction rénale était intacte avant traitement, avait reçu une dose totale de 4,72 g de Gentamycine en 10 jours.

Les concentrations sériques élevées semblent donc être la cause principale de l'atteinte vestibulaire. Elles n'ont malheureusement pu être déterminées que dans un très petit nombre de cas, et au moment où les premiers symptômes étaient déjà apparus : 13 et 16 mcg/ml ont été retrouvés.

Il est donc conseillé de ne pas dépasser des taux sériques de l'ordre de 8 à 10 mcg/ml (9-47-51-99-103-110).

En fait, de telles concentrations ont été dépassées à maintes reprises depuis (35-21), sans que soient apparus de troubles vestibulaires.

Quant à la dose totale de Gentamycine, il semble bien qu'elle ne joue aucun rôle : la plus importante à ce jour ayant été de 28,42 g (110).

3 - CONCLUSIONS

Nous pouvons donc dire que la Gentamycine n'a pas de toxicité autre que vestibulaire. Celle-ci est réelle mais ne survient que dans les cas bien particuliers où il se produit une accumulation du produit dans le sang :

- soit que les doses employées sont très importantes,
- soit qu'une atteinte rénale empêche l'élimination correcte de l'antibiotique.

Au cours d'un traitement important par la Gentamycine, il est donc essentiel de surveiller :

- l'urée sanguine chez les sujets dont la fonction rénale est normale,
- les concentrations sériques d'antibiotique chez les malades présentant déjà une atteinte rénale sévère, en particulier s'ils sont soumis à une épuration extra-rénale (21).
- en cas d'atteinte plus modérée, un aménagement des doses suffit en général : normales le premier jour, elles doivent être ensuite réduites de moitié ou du quart (0,50 à 1 mg/kg), et espacées tous les deux ou trois jours selon la valeur de la clearance à partir de 30 ml/minute (107).

II - RESULTATS CLINIQUES

- 1 - Les infections du tractus urinaire constituent la majorité des publications actuelles concernant la Gentamycine.
En effet :

- Elle est très active sur tous les germes habituellement retrouvés dans ce type d'infection.
- Elle est suffisamment concentrée par le rein pour que des doses, même minimales (0,5 mg/kg/jour), aient obtenu des succès éclatants.

Cependant, dans ce domaine, de tels succès ne sont souvent que temporaires, et il est fort probable que la Gentamycine rencontrera les mêmes problèmes que les antibiotiques qui l'ont précédée (9-19-28-38-52-54-83-87).

- 2 - En pneumologie, la Gentamycine a été employée dans des pneumopathies aiguës bactériennes, mais surtout dans les surinfections de bronchopneumopathies chroniques.

Là aussi, les résultats sont dans l'ensemble satisfaisants. Sa bonne tolérance a permis dans plusieurs cas des cures répétées d'antibiotique (9-15-1-77-80).

- 3 - En fait, c'est dans les infections graves en milieu hospitalier que la Gentamycine s'est montrée la plus utile.

C'est là que son emploi se justifie le mieux, car son activité sur les germes en cause est alors souvent exclusive.

- Chez les brûlés, elle a été employée par de nombreux auteurs (1-5-41-42-53-60-99). Son spectre très large la justifie en cas d'infection polymicrobienne. Elle a surtout prouvé son efficacité dans les septicémies à *Pseudomonas aeruginosa*. On sait leur fréquence et leur gravité chez les brûlés : l'apparition d'une verdoglobinurie étant en particulier presque toujours terminale. Or, chez de tels malades, la Gentamycine employée :
 - par voie générale à doses importantes (3 et même 4 mg/kg), et
 - par voie locale en solution au niveau des brûlures,a permis des guérisons inespérées (103).

- Les méningites et méningo-encephalites septiques à germes gram-négatifs, qu'elles soient post-traumatiques, chirurgicales ou néonatales, ont fait l'objet de plusieurs publications.

Les doses de Gentamycine intra-musculaire préconisées sont élevées (4 et même 5 mg/kg/jour). La moitié des auteurs y associe des injections intrarachidiennes quotidiennes, (40 mg chez l'adulte). La tolérance a toujours été bonne, les résultats très favorables et durables, en particulier, dans les méningites à Bacille pyocyanique, si souvent récidivantes (35-71).

- Dans les infections généralisées d'origine spontanée ou surtout iatrogène, elle est souvent le seul antibiotique valable, étant donné la résistance des germes en cause (106). C'est le cas actuellement :
 - de certaines staphylococcies (3-42-107),
 - de la presque totalité des infections à Klebsiella, Enterobacter et Serratia (32),
 - de bon nombre d'infections à Bacille pyocyanique, dans lesquelles la Gentamycine a souvent remplacé avantageusement la Colistine (3-20-23-49-92-97-98).

Les premières publications concernant de tels malades rapportèrent des échecs assez fréquents : la toxicité de la Gentamycine était mal connue. Les doses employées ne dépassaient jamais 1 mg/kg/jour, n'assurant pas les taux sériques suffisants pour inhiber les germes responsables.

Actuellement, de tels problèmes ne se posent que dans un nombre très limité de cas, principalement dans les infections à Bacille pyocyanique : c'est là le germe qui nécessite en effet les concentrations minimales inhibitrices moyennes les plus élevées (6-8 mcg/ml).

Dans l'ensemble, nous pouvons donc dire que les résultats obtenus en clinique avec la Gentamycine sont tout à fait superposables à ceux obtenus in vitro.

III - INDICATIONS ACTUELLES DE LA GENTAMYCINE

Son activité antibactérienne constante sur un ensemble de germes particulièrement variés comprenant presque toutes les bactéries "problème" actuelles,

- sa grande facilité d'administration,
- sa toxicité très limitée et contrôlable,
- son efficacité manifeste en clinique,

font de la Gentamycine un antibiotique actuellement irremplaçable.

C'est pour ces mêmes raisons que son emploi devrait obéir à des règles encore plus strictes que d'habitude : bien que la fréquence de la résistance à la Gentamycine soit actuellement négligeable, il est fort probable qu'une trop grande dispersion de cet antibiotique aboutirait dans des délais plus ou moins rapides à une diminution importante de son activité.

Les indications de la Gentamycine doivent donc reposer sur deux principes fondamentaux :

- 1 - L'utilisation de la Gentamycine doit être réservée aux infections qui la méritent : c'est-à-dire aux états infectieux sévères d'ordre général, beaucoup plus rarement local.
- 2 - L'utilisation de la Gentamycine doit être réservée aux infections dues à des germes qui présentent une sensibilité exclusive à cet antibiotique, ou après échec ou contre-indication des autres produits disponibles.

A effet présumé égal sur un germe donné, il paraît sage de choisir actuellement un antibiotique ou une association d'antibiotiques ne comportant pas la Gentamycine :

- dans les infections à Staphylocoque, les antibiotiques n'agissant que sur les cocci gram-positifs devront être à priori préférés,
- dans les infections à Pseudomonas aeruginosa, la Colistine devra être choisie du fait même d'une activité certaine sur ce germe et limitée par ailleurs.

Bien entendu, ce choix ne pourra être fait qu'en fonction des arguments fournis par l'étude du germe en bactéricidie.

En cas d'infection polymicrobienne, la Gentamycine peut être indiquée comme le seul antibiotique actif, commun aux différents germes isolés.

- 3 - Dans certaines infections sévères, mettant la vie en jeu, on peut être amené à utiliser la Gentamycine sans que le germe responsable ait été déterminé.

Le type même de ces infections est l'infection broncho-pulmonaire chez les malades de réanimation : l'isolement d'un ou de plusieurs germes est chez eux sans grande valeur étiologique.

Dans ces conditions, la sévérité de l'infection peut justifier l'emploi aveugle de la Gentamycine. Les décisions devront alors être prises en assurant la sécurité du malade, sans aboutir à la dispersion de l'antibiotique.

Nous remercions Monsieur le Professeur VIC-DUPONT, ainsi que son service, des conseils qu'ils ont bien voulu nous donner pour la rédaction de ce chapitre.

C O N C L U S I O N S

La Gentamycine est un nouvel antibiotique d'origine fongique. Elle est obtenue par la fermentation de deux espèces de microorganismes encore très peu étudiés, appartenant au genre *Micromonospora*. Elle est composée de deux isomères comportant de la Desoxystreptamine associée à deux sucres aminés spécifiques de la Gentamycine. C'est donc un pseudo oligosaccharide (ou aminoglycoside).

Soluble dans l'eau, stable à l'autoclave, le sulfate de Gentamycine est commercialisé en France depuis quelques mois sous le nom de Gentalline injectable.

En effet, sa résorption par voie orale est pratiquement nulle. La voie intramusculaire par contre, permet une diffusion très large de l'antibiotique qui est excrété dans sa presque totalité, en 24 heures et sous forme active par le rein. Cette élimination se fait essentiellement par filtration glomérulaire. L'élimination biliaire est extrêmement réduite. Enfin, la Gentamycine traverse relativement bien les méninges malades.

Nous avons étudié le spectre antibactérien de la Gentamycine sur 1132 souches isolées chez des malades pendant l'année 1967.

Son action s'est révélée remarquablement constante sur les bactéries qui posent actuellement le plus de problèmes thérapeutiques, parce qu'elles échappent dans des proportions sans cesse croissantes aux autres antibiotiques à large spectre. Il s'agit en particulier :

- des Staphylocoques
- des Enterobactéries (dont les *Proteus*)
- des *Pseudomonas aeruginosa*.

Contrairement à l'opinion de certains auteurs, nous n'avons pas retrouvé d'activité spectaculaire vis-à-vis des Streptocoques.

Ceci représente la seule lacune, d'ailleurs partielle, dans un spectre antibactérien pratiquement idéal et comparable :

- à celui des autres aminoglycosides par son étendue : mais pour les antibiotiques de ce groupe, seule, la Gentamycine agit sur les Bacilles pyocyaniques,

- à celui de la Colistine, par l'important pourcentage de souches inhibées : mais la Colistine n'agit pas sur les germes gram-positifs ni sur les Proteus.

On sait par ailleurs que la Gentamycine est, comme les autres aminoglycosides, un antibiotique essentiellement bactéricide, la bactéricidie étant obtenue pour des concentrations d'antibiotique généralement doubles ou quadruples des concentrations minimales inhibitrices. L'étude que nous avons faite du pouvoir bactéricide de la Gentamycine sur 103 souches - il est vrai, exceptionnellement résistantes - nous a permis de retrouver :

- l'absence d'antagonisme entre la Gentamycine et les autres antibiotiques,
- la fréquente synergie entre l'Ampicilline et la Gentamycine.

Quant à l'effet bactéricide lui-même, il varie beaucoup suivant les germes.

Le mode d'action de la Gentamycine a été peu étudié. Tout porte cependant à croire qu'elle agit, comme les autres aminoglycosides, sur la synthèse des protéines, au niveau de la particule ribosomale 30 S, en induisant des erreurs de lecture de l'information génétique.

Il est en fait possible qu'elle agisse aussi à d'autres niveaux.

En présence d'un antibiotique bactéricide nouveau, au spectre si large, d'un emploi apparemment si facile, deux problèmes se sont posés dès 1963 :

- L'un, plus particulièrement au bactériologiste : celui de la résistance à ce produit, et de ses modalités d'expression,
- L'autre, plus particulièrement au clinicien : celui de sa toxicité.

Les études faites sur la résistance à la Gentamycine sont encourageantes pour plusieurs motifs :

In vitro, il est établi que :

- la résistance chromosomique se fait par échelons multiples, et l'on admet que la fréquence de cette résistance est en principe d'autant plus faible que les échelons sont plus nombreux.

- la résistance extra-chromosomique, si souvent en cause à propos des oligosaccharides, semblait, jusqu'à une période toute récente, ne pas concerner la Gentamycine.

En pratique, les souches isolées en clinique, résistantes à la Gentamycine sont rares et celles résistantes aux autres aminoglycosides très nombreuses, restent pour la plupart sensibles à la Gentamycine.

Et pourtant, nous avons vu apparaître, alors que la Gentamycine n'était encore utilisée qu'à titre expérimental, quelques souches de Staphylocoques, de Bacilles pyocyaniques, dont la résistance est fort inquiétante.

Le problème de la toxicité de la Gentamycine est, par contre, devenu moins préoccupant.

Dès 1963, c'est avec une grande prudence que les premiers essais cliniques ont été faits : en effet, de nombreux oligosaccharides n'ont jamais reçu qu'un emploi local en raison de leur haute toxicité rénale et auditive. C'est donc sur ces deux appareils que l'action de la Gentamycine a été la plus étudiée.

- Chez l'animal

- Aucun phénomène d'ototoxicité cochléaire
- L'atteinte vestibulaire, l'atteinte rénale parfois obtenues ne sont apparues que pour des doses bien plus élevées que les doses thérapeutiques.

- C'est lors des premières expériences cliniques avec la Gentamycine qu'ont été signalés les seuls accidents graves qu'on lui doive : deux cas de surdité toxique bilatérale, quelques cas de troubles vestibulaires importants mais réversibles. Depuis, plus de 25.000 sujets ont été traités à des doses parfois bien supérieures aux doses préconisées, sans que l'on ait jamais eu à déplorer d'accidents semblables.

Cette apparente contradiction est probablement le fait d'une codification progressive de l'emploi de la Gentamycine, en particulier, chez les insuffisants rénaux, chez qui les risques d'accumulation du produit sont au maximum.

Plus encore donc que sa toxicité, réelle, mais contrôlable, c'est la crainte de voir se multiplier les germes

résistants à la Gentamycine qui doit la faire réserver aux cas graves, et de moins en moins exceptionnels en milieu hospitalier, où cet antibiotique est actuellement irremplaçable.

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté de Médecine

G. BROUET

Le Président de Thèse

D. CHRISTOL

Le Recteur d'Académie de PARIS

Le Recteur d'Académie
Adjoint au Recteur de l'Académie de Paris

C. CHALIN

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALTEMEIER, W.A.
et al. The early treatment of burns. Paper presented
N.Y. Acad. Sciences, N.Y., Oct.1966.
Abs. M. Sc. 18 : 28, Feb. 1967
- 2 - ALTUCCI, P.
et al. Gentamicin : antibacterial activity in vitro
and clinical studies.
Chemotherapia 10 : 321-20, N° 5, 1965-66
- 3 - BARBER, M.
et al. Activity of Gentamicin against pseudomonas
and hospital staphylococci.
Brit. M.J. 1 : 203-5, Jan. 22, 1966.
- 4 - BASTIN, R.
et coll. Les maladies infectieuses en 1967.
La Revue du Praticien. Tome XVII, N° 18,
21 Juin 1967, pp. 2541-65.
- 5 - BERGONZELLI, V.
et al. Considerations on the toxic infection of burns.
Minerva Chir. 20 : 368-72, May 15, 1965.
- 6 - BERTOYE A.
et al. La Gentamycine. Vie Médicale, 48, N° 13, 1967
p. 92-97.
- 7 - BLACK, J.
et al. Pharmacology of Gentamicin, a new broad
spectrum antibiotic. Antimicrobial Agents
and Chemotherapy 1963, pp. 138-147.
- 8 - BOUYARD, P. Rapport d'Expertise toxicologique et étude
des propriétés bactériologiques de la
Garamycine. Novembre 1964.
- 9 - BRAYTON, R.G.
et al. Gentamicin in gram-negative urinary and
pulmonary infection. Arch.Int.Med. 114 :
205-12, Aug. 1964.
- 10 - BRETTE, R. Garamycine injectable.
Rapport d'expertise clinique (Avril 1965)
Rapport complémentaire (Juillet 1965)
- 11 - BRIZUELA, W. A study of the Sensitivity of Pseudomonas
Aeruginosa to Gentamicin. El Medico Practico.
N° 261, Oct. 25, 1966 : pp. 9-10.
- 12 - BRUN, J. Expérimentation d'un nouvel antibiotique :
la Gentamycine. Rapport d'expertise clinique.
Juillet 1966.
- 13 - BUDGER, R.J.
et al. Laboratory and Clinical studies of Gentamicin.
A new broad-spectrum antibiotic. Ann.Int.Med.
59 : 593-604, Nov. 1963.

.../...

- 14 - BULGER, R.J. Gentamicin and ampicillin : synergism with other antibiotics. Am. J.M. Sc. 246 : 717-26 Dec. 1963.
- 15 - BUNN, P. New antimicrobial agents in the management of acute and chronic bacterial diseases of the respiratory tract. Paper presented at 4th International Congress on Dis. on the Chest, Am. College of Chest Physicians. Copenhagen, Danmark, Aug. 20-25, 1966. Abs. Dis. Chest 50 : 560, Nov. 1966.
- 16 - CHABBERT Y.A. et al. Ann. Inst. Pasteur, 1966, 107, 678.
- 17 - CHABBERT Y.A. et al. Transmissible resistance to six groups of antibiotics in Salmonella infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, pp. 380-83, 1965.
- 18 - CHABBERT, Y.A. et al. Bacterial resistance to Gentamicin : chromosomal and extra-chromosomal. Gentamicin : First International Symposium - Paris January 1967. Ed. Essex Chemie AG., Lucerne. p.19-24.
- 19 - CHERRY, J.D. Treatment of urinary tract infections in children. Wisconsin M.J. 64 : 292-3, 299, August 1965.
- 20 - COCCHI, P. et al. The in vitro sensitivity of pseudomonas seruginosa to Gentamicin. Minerva Pediat. 17 April 28, 1965.
- 21 - CURTIS, J.R. et al. Parenteral administration of Gentamicin in renal failure : Patients undergoing intermittent haemodialysis. Brit. med. J. 1967, 2, 537-39.
- 22 - DANIEL, J.L. A propos d'un nouvel antibiotique d'action prédominante sur les germes Gram-négatif. Expertise clinique (A paraître dans le Progrès Médical).
- 23 - DARREL, J.H. & WATERWORTH, P.M. Dosage of Gentamicin for Pseudomonas infections. Brit. med. J. 1967, 2, 535-537.
- 24 - DAVIES J. et al. Misreading of RNA codewords induced by aminoglycoside antibiotics. Molec. Pharmacol. 1 (1) : 93-106, July 1965.
- 25 - d'OELSCHNITZ, M. Expertise clinique de la Gentamycine injectable, 1967.

.../...

- 26 - d'OELSNITZ, M.
& VAILLANT J.M. Essai d'un nouvel antibiotique, la Gentamycine injectable, en thérapeutique pédiatrique. A paraître dans la Médecine Infantile.
- 27 - DUCASSOU, J. Rapport d'expertise clinique de la Gentamycine injectable. Mai 1966.
- 28 - DUCASSOU, J.
et al. La Gentamycine en urologie. Sem. Hop. Paris N° 9, 20 Février 1968, p. 583-585.
- 29 - DUFOUR Expérimentation d'un nouvel antibiotique : Gentamycine injectable. Rapport d'Expertise clinique. Juin 1966.
- 30 - DUVAL, J.
et al. Enquête sur le danger actuel des Bacilles Gram-négatif multirésistants. Path. Biol., 1967, Vol. 15, N° 23-24, p. 1217-1221.
- 31 - EICKHOFF, T.C.
et al. Changing susceptibility of meningococci to antimicrobial agents. New England J. Med. 272 : 395-98, Feb. 25, 1965.
- 32 - EICKHOFF, T.C.
et al. The Klebsiella - Enterobacter - Serratia division : Biochemical and serologic characteristics and susceptibility to antibiotics. Ann. Int. Med. 65 - 1163-79. Dec. 66.
- 33 - ESCARZAGA, T.E. Therapeutic action of Gentamicin. Personal communication, Jan. 13, 1966.
- 34 - ESCARZAGA, T.E.
et al. Trial of a new antibiotic, Gentamicin. II. In vitro studies. Revista Medicina 46 : 280-85, June 25, 1966.
- 35 - FASSANO, V.A. Gentamicin in the Treatment of infections complicating Neurosurgery and Neurotraumatology. Gentamicin : First International Symposium - Paris January 1967. ed. Essex Chemie AG. Lucerne, p. 162-172.
- 36 - FELMEISTER, A. Recent antibiotics. Chain Store Age 42 : 114, 117, 125, September 1966.
- 37 - FLANDRE, O. Pharmacodynamie de la Gentamycine. Rapport d'Expertise. Janvier 1965.
- 38 - FONGI, E.
et al. Utilidad de la Gentamicina en el tratamiento de las infecciones urinarias. Med. Panam. 23 : 155-64, Sept. 1965.
- 39 - GOLDBERG, I.H. Mode of action of antibiotics. II. Drugs affecting nucleic acid and protein synthesis. Am. J. Med. 39 : 722-752, Nov. 1965.

.../...

- 40 - GOTTLIEB, B. Antibiotics : Mechanism of Action. Tome I. p. 726-742.
- 41 - GRABER, C.D. In vitro sensitivity of bacterial flora from burned patients to Gentamicin sulfate. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1963, pp. 161-63.
- 42 - GRAU, H.R. Gentamicin therapy for pseudomonal control in a 50 % third degree burn. Abs. Paper presented Sixth Intersc. Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Oct. 26-28, 1966.
- 43 - GUIBERT, J. Nouveaux antibiotiques antistaphylococciques. Recueil périodique E.M.C. Maladies infectieuses et parasitaires, N° 54, I, Déc. 1966, 8991 N-10.
- 44 - HOEPRICH, P.D. Groupind of Gram-negative bacteria and susceptibility to antimicrobial agents. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, pp. 412-17, 1965.
- 45 - INNIS, W.E. et al. Studies on the effect of Gentamicin on *Proteus vulgaris*. Canad. J. Microbial. 13 : 243-46, Feb. 1967.
- 46 - JAO, R.L. et al. Asymptomatic urinary-tract infection with *Shigella sonnei* in a chronic focal carrier. New England J. Med. 268 : 1165-68, May 23, 1963.
- 47 - JAO, R.L. et al. Clinical experience with Gentamicin in gram-negative infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1963, pp. 148-52.
- 48 - JAO, R.L. et al. Gentamicin sulfate, new antibiotic against Gram-negative bacilli. J.A.M.A. Vol. 189 N° 11 : 817-22, Sept. 1964.
- 49 - JEDLICKOVA, Z. et al. A study of the effect of Gentamicin on *Pseudomonas aeruginosa* (sensitivity testing and electron microscopy). J. Hygiene, Epid. Microbiol. and Immunol. (Prague) 10 : 178-79, 1966.
- 50 - KIRSHBAUM, A. et al. Outline of details for official microbiological assays of antibiotics. J. Pharm. Sc. 56 : 511-15, April 1967.
- 51 - KLEIN, J.O. et al. Gentamicin : activity in vitro and observations in 26 patients. Am. J.M. Sc. 248 : 528-44, Nov. 1964.
- 52 - KUNIN, C.M. Bacterial infections of the urinary tract. Current therapy 1965, pp. 364-67.

- 53 - LARSON, D.
et al. Current trends in the care of burned patients. Am. J. Nursing 67 : 319-27, Feb. 1967.
- 54 - LINDBERG, A. Treatment of chronic pyelonephritis with Gentamicin. Acta Path. Microbiol. Scand. 66 : 286- N° 2, 1966.
- 55 - LOIANNO, R. Experiencia clinica con un nuevo antibiotico : sulfato de Gentamicina. Dia med. 38 : 840-43, Sept. 1, 1966.
- 56 - LORIAN, V. Gentamicin. Antibiotics and chemotherapeutic agents in clinical and laboratory practice. Springfield, C.C. THOMAS, 1966, pp.189-91.
- 57 - LUEDEMANN, G.M.
et al. Taxonomy of Gentamicin-producing micromonospora. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1963, pp. 116-24.
- 58 - LUNDQUIST, P.G.
et al. The ototoxic effect of Gentamicin : an electron microscopical study : Gentamicin : First International Symposium Paris January 1967. ed. ESsex Chemie AG. Lucerne, p. 26-47.
- 59 - Mc BRYDE, V.E. Comparison of tube and plate methods for testing combinations of antibiotics against Haemophilus enfluenzae. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, pp. 267-72; 1965.
- 60 - MACMILLAN, B.G.
et al. Paper presented at N.Y. Acad. Sc. Conf. "Early treatment of Severe Burns", N.Y., Oct. 3-5, 1966. Abs. Anesthesiology 28 : 474, March. April 1967.
- 61 - MARTIN, C.M. Proper uses of antibiotics, in particular the new antibiotics. Bull. Acad. Med. New-Jersey 12 : 49-57, March 1966.
- 62 - MARTIN, C.M.
et al. Initial, presumptive therapy for serious acute Gram-negative rod infections : preliminary report of a controlled clinical trial. Transactions New York Academy of Science, pp.589-605, March 1967.
- 63 - MARTIN, J.E. Jr. In vitro antimicrobial susceptibility of Neisseria gonorrhoeae from penicillin treatment failures. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, pp. 366-68, 1965.
- 64 - MARTIN, W.J. Newer antimicrobial agents having current or potential clinical application. M. Clin. North America 48 : 252-92, March 1964.

.../...

- 65 - MARTIN, W.J. Antibacterial management of infections due to gram-negative bacilli. Part.I. Introduction, pathogens, and use of streptomycin, dihydrostreptomycin, neomycin, kanamycin and gentamicin. Minnesota Med. 49 : 835-40, May 1966.
- 66 - MAVIGLIO, P. Un nuovo antibiotico per la cura degli ustionati. Policlinico (sez. part.) 72 : 1155, 1965.
- 67 - MAZZEI, E. Nuestra Experiencia Clinica con Gentamicina. La Prensa Médica Argentina, 52 : 41, 1965.
- 68 - MILANESI, G.
et al. Studies on the mechanism of action of gentamicin. Effect on protein synthesis in cell-free extracts of Escherichia Coli Biochemistry 5 : 3926-35, Dec. 1966.
- 69 - MITSUHASHI, S.
etal. Drug resistance of enterio bacteria.IX. Distribution of R factors in Gram-negative bacteria from clinical sources. J. Bact. 93 : 1242-45, April 1967.
- 70 - NEALON, D.A.
et al. Antimicrobial susceptibility patterns of strains of enteropathogenic Escherichia Coli isolated in the New Orleans Area. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, pp. 289-97, 1965.
- 71 - NEWMAN, R.L.
& HOLT, R.J. Intrathecal Gentamicin in treatment of ventriculitis in children. Brit.med.J. 1967, 2, 539-542.
- 72 - NISHIMURA, H.
et al. Some laboratory data of Gentamicin. Annual Report of Shionogi Research Lab. (Japan). 14, pp. 218-21, 1964.
- 73 - NUNNERY, A.W. Jr.
et al. Gentamicin : Laboratory and clinical studies in infants and children. Abs. Paper presented 4th Int. Congr. Chemoth. and 5th Intersc.Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Oct. 17-21, 1965.
- 74 - NUNNERY, A.W.
et al. Clinical pharmacology of antimicrobial agents in infancy and childhood. Proc. South. Soc. Pediat. Res. 7th Annual Meeting, Norman, Oklahoma, Nov. 11-12, 1966.
Abs. South. M.J. 59 : 1468, Dec. 1966.
- 75 - ODEN, E.M.
et al. Microbiological assay of gentamicin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1963, pp.8-13

.../...

- 76 - OKAMOTO
et al. NATURE, 1965, 208, 1301
- 77 - PERRIN-FAYOLLE
et al. La Gentamycine en Pneumologie : étude clinique
et bactériologique. Lyon Médical N° 47,
19 Novembre 1967.
- 78 - PICCININI, F. Personal communication. Milan, Italy, Jan.7,1966.
- 79 - PICCININI, F. Pharmacological report on gentamicin.
Summary of personal communication. March 30, 1966.
- 80 - PINES, A.
et al. Gentamicin and Colistin in chronic purulent
bronchial infections. Brit. Med.J. 1967, 2,
543-45.
- 81 - POILLEUX, F. Rapport d'Expertise clinique de la Gentamycine
injectable. Mai 1966.
- 82 - POILLEUX, F.
et LEMERCIER, M. La Gentamycine : un nouvel antibiotique.
Son utilisation en chirurgie. La Presse Médi-
cale N° 31, 24 Juin 1967, pp. 1611-12.
- 83 - POUSSE, G.P. Essais de la Gentamicine dans le traitement
des infections urinaires. A paraître dans le
Journal d'Urologie.
- 84 - PRIMAVESI, C.A. Bacteriological investigations with Gentamicin.
Therapie der Gegenwart, 105, N° 9, 1966,
1172,1174-76, 1179.
- 85 - RABINOVITCH, S.
et al. Preliminary report on in vitro and clinical
studies with Gentamicin. Antimicrobial Agents
and Chemotherapy, 1963, pp. 164-168.
- 86 - RECHNIEWSKI, C.
et al. Nuestra experiencia clinica con Gentamicina.
Prensa med. 52 : 41-42, Jan. 1, 1965.
- 87 - RODMAN, M.J. Drugs for urinary tract infection.
R.N.28 : 61-6, 87, 90, 93-4, Aug. 1965.
- 88 - ROLLO, I.M. Antibacterial chemotherapy. Ann. Rev. Pharmacol.
6 : 209-30, 1966.
- 89 - ROSENTHAL, S.M. Local and sustemic therapy of pseudomonas
septicemia in burned mice. Ann.Surg. 165 :
97-103, Jan. 67.
- 90 - ROSSELET, J.P.
et al. Isolation, purification and characterization
of Gentamicin. Antimicrobial Agents and
Chemotherapy, 1963, pp. 14-16.
- 91 - RUBENIS, M.
et al. Laboratory studies on Gentamicin. Antimicrobial
Agents and Chemotherapy, 1963, pp. 153-56.

- 92 - SANFORD, J.P. *Pseudomonas aeruginosa*. Med. Treatment, 1189-90, Sept. 1966.
- 93 - SARRE, S.G.
and HAHN, F.E. Mode of action of Gentamicin. Transactions N.Y. Academy of Science, pp.575-78, March 1967.
- 94 - SCHEFFNER, C.P.
et al. The separation and differentiation of the Gentamicin complex. In : Herold, M. et al. *Antibiotics. Proc. Cong. on Antibiotics*, Prague, June 15-19, 420-23, 1964. London, Butterworths, 1966, pp. 420-23.
- 95 - SMITH, D.H. R. factor-mediated resistance to new aminoglycoside antibiotics. Lancet 1 : 252-54. Feb. 4, 1967.
- 96 - SMITH, I.M.
et al. Testing antibiotics and chemotherapeutic agents. J. Iowa M. soc. 56 : 368-78, April 1966.
- 97 - STONE, H.H. The green urine syndrome : an ominous manifestation of pseudomonas toxemia. Bull. Emory Univ. Clin. 3 : 81-86, April 1964 and Annals of Surgery 1964, June. Vol.159 N° 6.
- 98 - STONE H.H.
et al. The mechanism and treatment of verdoglobulinuria in *Pseudomonas sepsis*. Surgical Forum 15 : 48-9 1964.
- 99 - STONE, H.H.
et al. Gentamicine sulfate in the treatment of pseudomonas sepsis in burns. Surg. Gynec. and Obst. 120 : 351-2, Feb. 1965.
- 100 - STONE, H.H. *Pseudomonas toxemia of burns, its origin, significance, and control*. J.M.A. Georgia 54 : 277, Aug. 1965.
- 101 - STONE, H.H. Review of *Pseudomonas sepsis* in thermal burns : verdoglobulin determination and Gentamicin therapy. Ann. Surg. 163 : 297-305, Feb. 1966.
- 102 - STONE, H.H.
et al. Respiratory burns : A correlation of clinical and laboratory results. Ann. Surg. 165 : 157-68, Feb. 1967.
- 103 - STONE, H.H. Gentamicin sulfate in the treatment of extra-urinary infections due to Gram-negative bacteria. To be published in Southern Medical Journal.
- 104 - SUMMERLIN, W.T.
et al. Gentamicin sulfate therapy of experimentally induced *Pseudomonas septicemia*. J. Trauma 6 : 233-38, 1966.
- 105 - SWEEDLER, D.R.
et al. Laboratory and clinical studies of Gentamicin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1963, pp. 157-60.

.../...

- 106 - VIC-DUPONT
et al. Infections iatrogènes hospitalières.
La Presse Médicale N° 38, 23 Septembre 1967,
1875-1878.
- 107 - VIC-DUPONT Place actuelle de la Gentamycine en pathologie
infectieuse. A paraître dans la Presse Médicale.
- 108 - WAGMAN, G.H.
et al. Regeneration of antibiotic activity by
deacetylation of N-acetyl derivatives of deoxy-
streptamine-containing antibiotics.
J. Med. Chem. 7 : 800-1, Nov. 1964.
- 109 - WAGMAN, G.H.
et al. A chemically defined fermentation medium for
the growth of micromonospora purpurea, by
G.H. Wagman and M.J. Weinstein.
Biotechnol. and Bioeng. 8 : 259-73, 1966.
- 110 - WALLY, S.E. Control of a severe soft tissue infection
by prolonged Gentamicin treatment. Abs. Paper
presented 6th Intersec. Conf. on Antimicrobial
Agents and Chemotherapy, Oct. 26-28, 1966.
- 111 - WALTER, A.M.
et al. Gentamicin. In : Walter, A.M. and Heilmeyer, L.
Antibiotika-Fibel. Antibiotika und Chemotherapic
Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1965, pp.471-76.
- 112 - WEINSTEIN, M.J.
et al. Gentamicin, a new antibiotic complex from
Micromonospora. J. Med. Chem. 6 : 463-64,
July 1963.
- 113 - WEINSTEIN, M.J.
et al. Gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic
complex. Antimicrobial Agents and Chemotherapy
1963, pp. 1-7.
- 114 - WEINSTEIN, M.J.
et al. Biological properties of Gentamicin A, by Marvin
J. Weinstein, George M. Luedemann, Edwin M.
Oden, and Gerald H. Wagman. Antimicrobial
Agents and Chemotherapy, pp. 816-20, 1965.
- 115 - WEINSTEIN, M.J.
et al. Toxicity of acetylated Gentamicin and neomycin,
by Marvin J. Weinstein, Gerald H. Wagman and
Robert I. Taber. Antimicrobial Agents and
Chemotherapy, pp. 227-31, 1965.
- 116 - WERNER, D.J.
et al. Clinico pathologic Conference.
Texas Med. 63 : 88-95, Feb. 1967.
- 117 - WHITE, A. In vitro activity of Gentamicin.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1963,
pp. 17-19.

.../...

- 118 - WHITE, J.R.
et al. Streptomycinoid antibiotics : synergism by
puromycin.
Science 146 : 772-74, Nov. 6, 1964.
- 119 - WOLF, N.
et al. Antibiotic control of post-irradiation deaths
in mice due to pseudomonas aeruginosa.
Fed. Proc. 23 : 571, March-April 1964, part.I.
- 120 - YOUNG, L.S.
et al. Gentamicin in the treatment of severe hospital-
acquired Gram-negative infections.
Transactions New York Academy of Science
pp. 579-588, March 1967.

TABLE DES MATIERES

Page

INTRODUCTION 1

CHAPITRE PREMIER : GENERALITES SUR LA GENTAMYCINE

1 - Origine	3
2 - Constitution chimique	3
3 - Caractères physicochimiques	4
4 - Métabolisme - a) Méthodes d'études	4
b) Taux sériques	5
c) Elimination	6
d) Diffusion	6
5 - Toxicité expérimentale	
a) Aigüe	7
b) Subaigüe et chronique	8

CHAPITRE DEUXIEME : ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

A - Activité bactériostatique

1 - Origine et répartition des 1132 souches	9
2 - Méthode d'étude	10
3 - Résultats	11
- Staphylocoques	12
- Streptocoques	13
- Enterobactéries	14
- Bacilles pyocyaniques	20
- Alcaligenes denitrificans	21
- Moraxelles	22
4 - Conclusions	
- Spectre graphique de la Gentamycine	23
- Comparaison avec les autres aminoglycosides	24

B - Activité bactéricide

1 - Technique du pouvoir bactéricide	25
2 - Résultats - Staphylocoques	26
- Enterobactéries	26
- Pseudomonas aeruginosa	27
- Alcaligenes denitrificans	28
3 - Conclusions	28

CHAPITRE TROISIEME : MODE D'ACTION DE LA GENTAMYCINE

1 - Rappel schématique de la synthèse des protéines	30
2 - Bilan des connaissances actuelles sur le mécanisme d'action des aminoglycosides	33
3 - Mode d'action de la Gentamycine	35

CHAPITRE QUATRIEME : RESISTANCE BACTERIENNE A LA GENTAMYCINE

Rappel des différents modes de résistance	36
1 - Résistance chromosomique	38
2 - Résistance extra-chromosomique	39
3 - Résistance en clinique	41

CHAPITRE CINQUIEME : LA GENTAMYCINE EN CLINIQUE

1 - Tolérance	43
2 - Résultats cliniques	47
3 - Indications actuelles	49

<u>CONCLUSIONS GENERALES</u>	51
------------------------------------	----

BIBLIOGRAPHIE

